

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yeytuo 464 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat lenacapavirnatrrium, overeenkomend met 463,5 mg lenacapavir in 1,5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere, geelbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Yeytuo-injectie is geïndiceerd in combinatie met veilige sekspraktijken voor pre-expositieprofylaxe (PrEP) om het risico op seksueel overgedragen hiv-1-infectie te beperken bij (jong)volwassenen met een verhoogd risico op infectie met hiv-1 en die minimaal 35 kg wegen (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Yeytuo moet worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-preventie.

Elke injectie moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Alle personen moeten worden gescreend op hiv-1 voordat de behandeling met lenacapavir wordt gestart, voorafgaand aan elke opvolgende injectie en daarnaast wanneer dat klinisch nodig is (zie rubriek 4.3 en 4.4). Een gecombineerde antigeen-/antilichaamtest en een hiv-RNA-test moeten negatief zijn. Voorschrijvers wordt aangeraden om beide tests uit te voeren, ook als het resultaat van de hiv-RNA-test pas beschikbaar is nadat de behandeling met lenacapavir is gestart. Als een gecombineerde teststrategie die beide tests omvat niet beschikbaar is, volg dan de plaatselijke richtlijnen voor het uitvoeren van de tests.

Voordat de behandeling met Yeytuo wordt gestart, moeten gezondheidszorgprofessionals bepalen voor welke personen de vereiste startdosering en het behandelingsschema met elke 6 maanden een injectie geschikt is. Ook moeten ze personen informeren over het belang van het nakomen van de geplande behandelingsbezoeken (zie rubriek 4.4).

Dosering

Het behandelingsschema bij (jong)volwassenen die minimaal 35 kg wegen bestaat uit een verplichte startdosering (subcutane injecties en orale tabletten), gevolgd door een voortzettingdosering eens per 6 maanden (subcutane injecties) (Tabel 1).

Orale tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie de SmPC van Yeytuo-tabletten).

Tabel 1: Behandelingsschema voor het starten en voortzetten van lenacapavir

Tijdstip	
Dosering van lenacapavir: startbehandeling^a	
Dag 1	927 mg via subcutane injectie (2 x injectie van 1,5 ml ^b) 600 mg oraal (2 x 300 mg tabletten)
Dag 2	600 mg oraal (2 x 300 mg tabletten)
Dosering van lenacapavir: voortzettingsbehandeling	
Elke 6 maanden (26 weken) ^c +/- 2 weken	927 mg via subcutane injectie (2 x injectie van 1,5 ml ^b)

a Het volledige startbehandelingsschema, dat bestaat uit subcutane injecties en orale tabletten, is vereist; de werkzaamheid van lenacapavir is alleen vastgesteld met dit behandelingsschema.

b Twee injecties, met de tweede injectie minimaal 5 centimeter verwijderd van de eerste injectie (zie Wijze van toediening).

c Vanaf de datum van de laatste injectie.

Gemiste dosis

Verwachte vertraagde injecties

Als er tijdens de voortzettingsbehandeling wordt verwacht dat de geplande zesmaandelijks injectie meer dan twee weken vertraagd wordt, dan kunnen lenacapavir-tabletten worden gebruikt om de periode te overbruggen (maximaal 6 maanden, indien nodig) totdat de injecties kunnen worden hervat. Orale overbrugging dient te worden gestart binnen 26 tot 28 weken na de laatste injectie. Het behandelingsschema is 300 mg (1 tablet) elke 7 dagen oraal in te nemen. Hervat de voortzettingsbehandeling met injecties binnen 7 dagen na de laatste orale dosis (zie Tabel 1).

Gemiste injecties

Als er tijdens de voortzettingsbehandeling meer dan 28 weken verstreken zijn na de laatste injectie en er geen lenacapavir-tabletten zijn gebruikt om de periode te overbruggen, begin dan opnieuw met het startbehandelingsschema vanaf Dag 1 (zie Tabel 1).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen aangepaste dosis van lenacapavir nodig voor ouderen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van lenacapavir bij personen van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij personen met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CrCl] ≥ 15 ml/min) is geen dosisaanpassing van lenacapavir noodzakelijk. Lenacapavir is niet onderzocht bij personen met terminaal nierfalen (CrCl < 15 ml/min of die een nierfunctieervangende behandeling ondergaan) (zie rubriek 5.2); daarom moet lenacapavir met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze personen.

Leverfunctiestoornis

Bij personen met een lichte of matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van lenacapavir noodzakelijk (Child-Pugh-klasse A of B). Lenacapavir is niet onderzocht bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 5.2); daarom moet lenacapavir met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze personen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lenacapavir bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder dan 35 kilo wegen, zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Lenacapavir-injecties mogen alleen worden toegediend door een zorgprofessional en moeten subcutaan worden gezet in het abdomen of de dij (twee injecties, waarbij de tweede injectie minimaal 5 centimeter verwijderd is van de eerste injectie) (zie rubriek 6.6). De injecties mogen NIET intradermaal worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over de bereiding en de toediening, zie “Instructies voor gebruik” in de bijsluiter. De “Instructies voor gebruik” zijn ook beschikbaar als een kaart in de injectiekit.

Na de injectie met lenacapavir wordt een subcutaan medicijndepot gevormd van waaruit lenacapavir langzaam wordt vrijgegeven vanaf de toedieningslocatie. Bij sommige personen kan dit leiden tot een nodus op de injectieplaats (zie rubriek 4.8 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik bij personen van wie de hiv-1-status niet bekend is (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met krachtige inductoren van CYP3A, P-gp en UGT1A1, zoals:

- antimycobacteriële middelen: rifampicine
 - anticonvulsiva: carbamazepine, fenytoïne
 - kruidengeneesmiddelen: Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)
- (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Preventiestrategie

Yeytuo mag alleen worden gebruikt om hiv-1-infectie te voorkomen bij personen die bewezen hiv-negatief zijn. De hiv-1-negatieve status moet worden bevestigd voordat de behandeling met lenacapavir wordt gestart. Personen moeten voor elke opvolgende injectie met lenacapavir opnieuw worden getest op hiv-1, en daarnaast wanneer dat klinisch nodig is.

Als er een vermoeden bestaat van recente (<1 maand) blootstelling aan hiv-1 of als er klinische symptomen zijn die passen bij een acute hiv-1-infectie, dan moet de hiv-1-status opnieuw worden bevestigd.

Yeytuo moet worden gebruikt om hiv-1-infectie te voorkomen als onderdeel van een strategie om het risico op seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's) te beperken. Er moet worden bepaald voor welke personen de vereiste startdosering en het 6 maanden durende schema met injectiebehandelingen geschikt is. Het niet nakomen van de verplichte startbehandeling en het opvolgende behandelingsschema (zie rubriek 4.2) kan leiden tot een hiv-1-infectie. Personen moeten worden geïnformeerd over en ondersteund bij het nakomen van het lenacapavir-behandelingsschema, andere maatregelen die ze kunnen nemen om soa's te voorkomen en het belang van het testen op hiv-1 en andere soa's.

Gemiddelde plasmaconcentraties van lenacapavir die gepaard gaan met significante antivirale activiteit werden bereikt op dag 2 van de vereiste startbehandeling en bleven behouden tijdens het doseringsinterval van 26 weken (zie rubriek 5.2). De exacte tijd vanaf het starten van de behandeling met lenacapavir voor hiv-1-PrEP tot maximale bescherming tegen hiv-1-infectie is niet bekend.

Risico op resistentie

Lenacapavir is mogelijk niet altijd effectief in het voorkomen van een hiv-1-infectie (zie rubriek 5.1). Er bestaat een risico op het ontwikkelen van resistentie tegen lenacapavir als een persoon hiv-1 oploopt voordat of nadat deze Yeytuo heeft gekregen, of nadat de behandeling met Yeytuo is gestopt. Om het risico te beperken is het cruciaal om de hiv-1-negatieve status te controleren voor elke opvolgende injectie, en daarnaast waar dat klinisch relevant is. Yeytuo op zich is geen volledige behandeling voor hiv-1 en er zijn mutaties ontstaan in bepaalde personen met een onopgemerkte hiv-1-infectie die alleen behandeld werden met Yeytuo. Personen van wie is vastgesteld dat ze besmet zijn met hiv-1, moeten onmiddellijk beginnen met een volledige hiv-1-behandeling om het risico op het ontwikkelen van resistentie te beperken.

Langwerkende eigenschappen

Er kan gedurende langere tijd een restconcentratie lenacapavir in het systeem van personen achterblijven (tot 12 maanden of langer).

Deze concentraties kunnen de blootstelling aan andere geneesmiddelen (d.w.z. gevoelige CYP3A-en/of P-gp-substraten) die binnen 9 maanden na de laatste subcutane dosis van lenacapavir gestart worden, beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Als de behandeling met lenacapavir wordt gestopt en het klinisch nodig is om een behandeling met PrEP voort te zetten, dan moet een alternatieve vorm van PrEP worden overwogen en gestart binnen 28 weken na de laatste injectie met lenacapavir.

Injectieplaatsreacties

Injectieplaatsreacties bij onjuiste toediening

Onjuiste toediening (intradermale injectie) is in verband gebracht met ernstige injectieplaatsreacties, waaronder necrose en zweren. Injecties met Yeytuo mogen alleen subcutaan worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Langzaam verdwijnende of niet verdwijnende nodi of induraties op de injectieplaats

Toediening van Yeytuo kan lokale injectieplaatsreacties (ISR's, *Injection Site Reactions*) veroorzaken, waaronder nodi en induraties. De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet patiënten informeren dat het mogelijk langer duurt dan bij andere ISR's voordat nodi en induraties op de injectieplaats verdwijnen, of dat ze mogelijk niet verdwijnen (zie rubriek 4.8). Het mechanisme dat de persistentie van nodi op de injectieplaats bij sommige personen veroorzaakt, wordt niet volledig begrepen, maar kan verband houden met de aanwezigheid van het subcutane geneesmiddeldepot en een daarmee gepaard gaande reactie op een vreemd lichaam op de injectieplaats. ISR's die niet verdwijnen, moeten onder klinisch toezicht worden gehouden.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die matige inductoren zijn van CYP3A en P-gp wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die krachtige remmers zijn van CYP3A, P-gp en UGT1A1 samen (d.w.z. alle 3 de routes), wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van lenacapavir

Lenacapavir is een substraat van CYP3A, P-gp en UGT1A1. Krachtige inductoren van CYP3A, P-gp en UGT1A1 kunnen de plasmaconcentratie van lenacapavir sterk verminderen, wat kan leiden tot een verminderde effectiviteit van lenacapavir. Gelijktijdige toediening van lenacapavir met krachtige inductoren van CYP3A, P-gp en UGT1A1 is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Matige inductoren van CYP3A en P-gp kunnen de plasmaconcentratie van lenacapavir verminderen. Gelijktijdige toediening van lenacapavir met matige inductoren van CYP3A en P-gp wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Krachtige remmers van CYP3A, P-gp en UGT1A1 samen (d.w.z. alle 3 de routes), kunnen de plasmaconcentraties van lenacapavir aanzienlijk verhogen. Daarom wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Krachtige remmers van alleen CYP3A4 of krachtige remmers van CYP3A4 en P-gp samen leiden niet tot een klinisch relevante stijging van de blootstelling aan lenacapavir.

Effect van lenacapavir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Lenacapavir is een matige remmer van CYP3A en een remmer van P-gp. Voorzichtigheid is geboden wanneer lenacapavir gelijktijdig wordt toegediend met een gevoelig CYP3A-substraat en/of P-gp-substraat met een nauwe therapeutische index. Lenacapavir is geen klinisch relevante remmer van BCRP en remt OATP niet.

Klinische gegevens over geneesmiddeleninteracties met lenacapavir zijn afkomstig van onderzoeken met oraal lenacapavir. Er zijn geen klinische gegevens over geneesmiddeleninteracties beschikbaar met subcutaan lenacapavir.

Tabel 2: Interacties tussen Yeytuo en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Yeytuo
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine ^{a,b} (600 mg eenmaal daags) (krachtige inductor van CYP3A en een inductor van P-gp en UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine Rifapentine	Interactie is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van rifabutine of rifapentine kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verminderen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine Fenytoïne	Interactie is niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Oxcarbazepine Fenobarbital	Gelijktijdige toediening van carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne met lenacapavir kan de plasmaconcentratie van lenacapavir verminderen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Alternatieve anticonvulsiva moeten overwogen worden.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Yeytuo
KRUIDENGEEESMIDDELEN		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van sint-janskruid kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verlagen.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
Atazanavir/cobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg eenmaal daags) (krachtige remmer van CYP3A en een remmer van UGT1A1 en P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Gelijktijdige toediening van lenacapavir met krachtige remmers van CYP3A, P-gp en UGT1A1 wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg eenmaal daags) (matige inductor van CYP3A en een inductor van P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Cobicistat ^{b,c,d} (150 mg eenmaal daags) (krachtige remmer van CYP3A, en een remmer van P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Er is geen dosisaanpassing van lenacapavir vereist.
Darunavir/cobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg eenmaal daags) (krachtige remmer van CYP3A, en een remmer van P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofovirafenamide ^{c,e} (25 mg) (substraat van P-gp)	Tenofovirafenamide: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Er is geen dosisaanpassing van tenofovirafenamide vereist.
MOEDERKORENDERIVATEN		
Dihydro-ergotamine Ergotamine	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van dihydro-ergotamine of ergotamine met lenacapavir.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Yeytuo
FOSFODI-ESTERASE-5 (PDE-5)-REMMERS		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van PDE-5-remmers kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Gebruik van PDE-5-remmers voor pulmonale arteriële hypertensie: gelijktijdige toediening met tadalafil wordt niet aanbevolen. Gebruik van PDE-5-remmers voor erectiele disfunctie: Sildenafil: een startdosis van 25 mg wordt aanbevolen. Vardenafil: niet meer dan 5 mg in een periode van 24 uur. Tadalafil: • voor gebruik zoals noodzakelijk: niet meer dan 10 mg per 72 uur • voor eenmaal daags gebruik: dosis niet meer dan 2,5 mg
CORTICOSTEROÏDEN (systemisch)		
Dexamethason Hydrocortison/cortison	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van corticosteroïden kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir. De plasmaconcentratie van lenacapavir kan afnemen wanneer systemische dexamethason gelijktijdig wordt toegediend.	Gelijktijdige toediening van lenacapavir met corticosteroïden waarvan de blootstelling aanzienlijk toeneemt door CYP3A-remmers kan het risico op het syndroom van Cushing en bijniersuppressie verhogen. Begin met de laagste startdosis en verhoog zorgvuldig de dosis stapsgewijs terwijl de veiligheid wordt gemonitord. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van systemische dexamethason met lenacapavir, met name voor langdurig gebruik. Alternatieve corticosteroïden moeten worden overwogen.
HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine Simvastatine	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Begin met de laagste startdosis van lovastatine en simvastatine en verhoog zorgvuldig de dosis stapsgewijs terwijl de veiligheid (bijv. myopathie) wordt gemonitord.
Atorvastatine		Er is geen dosisaanpassing van atorvastatine vereist.
Pitavastatine ^{c,e} (eenmalige dosis van 2 mg; gelijktijdig of 3 dagen na lenacapavir) (substraat van OATP)	Pitavastatine: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van pitavastatine en rosuvastatine vereist.
Rosuvastatine ^{c,e} (eenmalige dosis van 5 mg) (substraat van BCRP en OATP)	Rosuvastatine: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Yeytuo
ANTIARITMICA		
Digoxine	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van digoxine kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Voorzichtigheid is geboden en monitoring van de therapeutische concentratie digoxine wordt aanbevolen.
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Midazolam ^{c,e} (eenmalige dosis van 2,5 mg; oraal; gelijktijdige toediening) (substraat van CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van midazolam of triazolam met lenacapavir.
Midazolam ^{c,e} (eenmalige dosis van 2,5 mg; 1 dag na lenacapavir) (substraat van CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van triazolam kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	
ANTICOAGULANTIA		
Directe orale anticoagulantia (DOAC's) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van DOAC kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Wegens een mogelijk risico op bloedingen kan de dosis van DOAC moeten worden aangepast. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van de DOAC voor nadere informatie over het gebruik in combinatie met matige CYP3A-remmers en/of P-gp-remmers.
ANTIMYCOTICA		
Voriconazol ^{a,b,h} (400 mg tweemaal daags/200 mg tweemaal daags) (krachtige remmer van CYP3A)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van lenacapavir vereist.
Itraconazol Ketoconazol	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van lenacapavir kan toenemen bij gelijktijdige toediening met itraconazol of ketoconazol.	
H2-RECEPTORANTAGONISTEN		
Famotidine ^{a,b} (40 mg eenmaal daags, 2 uur voor lenacapavir)	Famotidine: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van famotidine vereist.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Yeytuo
ORALE OF LANGWERKENDE ANTICONCEPTIE		
Langwerkende anticonceptie: Medroxyprogesteronacetaat Etonogestrel Norethisteronenantheaat	Er zijn geen gegevens waargenomen die wijzen op klinisch relevante veranderingen in de blootstelling van langwerkende anticonceptie.	Er is geen dosisaanpassing van orale of langwerkende anticonceptie vereist.
Orale anticonceptie: Ethinylestradiol Progestativa	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van orale anticonceptie kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	
GENDERBEVESTIGENDE HORMONEN (vrouwelijk of mannelijk)		
Estradiol Testosteron	Er zijn geen gegevens waargenomen die wijzen op klinisch relevante veranderingen in de blootstelling van estradiol en testosteron.	Er is geen dosisaanpassing van deze genderbevestigende hormonen vereist.
Anti-androgenen Progestageen	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	

- a In nuchtere toestand.
- b Dit onderzoek werd uitgevoerd met een eenmalige orale dosis van 300 mg lenacapavir.
- c In niet nuchtere toestand.
- d Deze antiretrovirale geneesmiddelen zijn probes voor de genoemde enzymen/transporteurs en mogen niet gelijktijdig worden toegediend met lenacapavir voor PrEP.
- e Dit onderzoek werd uitgevoerd met lenacapavir 600 mg in een eenmalige dosis na een oplaadregime van 600 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen. Eenmalige doses van 600 mg lenacapavir werden toegediend met elk gelijktijdig toegediend geneesmiddel.
- f Tenofovirafenenamide wordt *in vivo* omgezet in tenofovir.
- g Belangrijke actieve metaboliet van midazolam.
- h Dit onderzoek werd uitgevoerd met een oplaaddosis van 400 mg voriconazol tweemaal daags gedurende één dag, gevolgd door een onderhoudsdosis van 200 mg tweemaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Personen die kinderen kunnen krijgen

Personen die kinderen kunnen krijgen, moeten geïnformeerd worden over de langwerkende eigenschappen van lenacapavir-injecties.

Als een persoon zwanger wil worden, dan moeten de voordelen en de risico's van het starten of voortzetten van de behandeling met Yeytuo tijdens de zwangerschap worden besproken.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (130 geboorteresultaten) over het gebruik van lenacapavir bij zwangere vrouwen. De percentages van ongunstige zwangerschapsuitkomsten bij deelnemers die Yeytuo ontvingen, waren vergelijkbaar met de gerapporteerde achtergrondpercentages.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Yeytuo tijdens de zwangerschap kan worden overwogen als het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Lenacapavir is aanwezig in de moedermelk. Er is een laag niveau van lenacapavir aangetroffen in baby's die borstvoeding kregen van personen die zwanger werden terwijl ze werden behandeld met Yeytuo (zie rubriek 5.2). Er is onvoldoende informatie over de effecten van lenacapavir bij pasgeborenen/zuigelingen.

Het gebruik van Yeytuo kan worden overwogen terwijl de persoon borstvoeding geeft als het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijk risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van lenacapavir op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij mensen. Dieronderzoek toont geen effecten aan van lenacapavir op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Yeytuo heeft naar verwachting geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking in PURPOSE 1 en PURPOSE 2 waren injectieplaatsreacties (respectievelijk 71% en 85%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Frequentie ^a	Bijwerking
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zeer vaak	injectieplaatsreacties ^b

a Frequentie gebaseerd op alle bijwerkingen van PURPOSE 1 en PURPOSE 2 (zie rubriek 5.1) die door de onderzoeker zijn toegeschreven aan lenacapavir (of de procedure).

b Omvat nodus op de injectieplaats, injectieplaatspijn, injectieplaatsverharding, injectieplaatserytheem, zwelling van injectieplaats, injectieplaatspruritus, injectieplaatskneuzing, injectieplaatswarmte, injectieplaatsverkleuring, injectieplaatsoedeem, injectieplaatsulcus, injectieplaatshematoom, injectieplaatshemorragie en ongemak op de injectieplaats.

Beschrijving van bijwerkingen van de injectie

Lokale injectieplaatsreacties (ISR's)

PURPOSE 1

In PURPOSE 1 kreeg 71% van de deelnemers die lenacapavir ontvingen te maken met ISR's, ten opzichte van 38% van de deelnemers die een placebo-injectie ontvingen (en emtricitabine/tenofovirafenamide [FTC/TAF] of emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat [FTC/TDF]). De meeste deelnemers die lenacapavir ontvingen, hadden lichte (Graad 1, 50%) of matige (Graad 2, 21%) ISR's. ISR's van Graad 3 werden gerapporteerd bij 4 (0,2%) deelnemers, en omvatten zweren en nodi. De behandeling met lenacapavir werd wegens ISR's gestopt bij 4 (0,2%) deelnemers.

Nodi: nodi op de injectieplaats werden gerapporteerd bij 66% van de deelnemers die lenacapavir ontvingen, en deze verdwenen langzamer dan andere ISR's. De mediane duur van de nodi was 274 (180-407) dagen. Van de nodi op de injectieplaats die geassocieerd werden met de injecties met lenacapavir op Dag 1, was 70% verdwenen in een mediane tijd van 276 dagen.

Andere ISR's: de andere ISR's die gerapporteerd werden bij meer dan 2% van de deelnemers die lenacapavir ontvingen, waren pijn (34%), zwelling (5%), induratie (4%) en pruritus (3%). De mediane duur van de ISR's, met uitzondering van nodi en induratie, was 9 (4-30) dagen.

PURPOSE 2

In PURPOSE 2 kreeg 85% van de deelnemers die lenacapavir ontvingen te maken met ISR's, ten opzichte van 70% van de deelnemers die een placebo-injectie ontvingen (en FTC/TDF). De meeste deelnemers hadden lichte (Graad 1, 66%) of matige (Graad 2, 18%) ISR's. ISR's van Graad 3 werden gerapporteerd bij 14 (0,6%) deelnemers, en omvatten zweren, pijn, erytheem, oedeem en dermatitis. De behandeling met lenacapavir werd wegens ISR's gestopt bij 26 (1,2%) deelnemers.

Nodi: nodi op de injectieplaats werden gerapporteerd bij 65% van de deelnemers, en deze verdwenen langzamer dan andere ISR's. De mediane duur van de nodi was 239 (163-362) dagen. Van de nodi op de injectieplaats die geassocieerd werden met de injecties met lenacapavir op Dag 1, was 70% verdwenen in een mediane tijd van 269 dagen.

Andere ISR's: de andere ISR's die gerapporteerd werden bij meer dan 2% van de deelnemers die lenacapavir ontvingen, waren pijn (58%), erytheem (18%), induratie (16%), zwelling (7%), pruritus (4%), kneuzingen (3%) en warmte (2%). De mediane duur van de ISR's, met uitzondering van nodi en induraties, was 4 (2-8) dagen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van lenacapavir werd beoordeeld bij 59 jongvolwassenen van 16 tot <18 jaar en ≥ 35 kg in PURPOSE 1 en PURPOSE 2. De bijwerkingen bij jongvolwassenen waren consistent met die bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Bij een overdosis moet de persoon op klachten en verschijnselen van bijwerkingen gecontroleerd worden (zie rubriek 4.8). Een behandeling van een overdosis met Yeytuo bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren van vitale functies en het observeren van de klinische toestand van de persoon. Aangezien lenacapavir sterk eiwitgebonden is, is het onwaarschijnlijk dat het significant verwijderd wordt door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiviraal middel voor systemisch gebruik; andere antivirale middelen, ATC-code: J05AX31

Werkingsmechanisme

Lenacapavir is een meerfasige, selectieve hiv-1-capsideremmer, die zich rechtstreeks bindt aan het grensvlak tussen de subeenheden van het capside-eiwit (CA). Lenacapavir remt de hiv-1-replicatie door in te grijpen op meerdere, essentiële stappen van de levenscyclus van het virus, waaronder de capsidegemedieerde nucleaire opname van hiv-1 proviraal DNA (door het blokkeren van de nucleaire importeiwitten die aan de capside binden), de virusassemblage en het vrijkomen van het virus (door in te grijpen op de werking van Gag/Gag-Pol, met als gevolg verminderde aanmaak van CA-subeenheden), en de vorming van de capside-kern (door het verstoren van de mate waarin de subeenheden worden verbonden, wat leidt tot misvormde capsiden).

Antivirale werking en in-vitroselectiviteit

De antivirale werking van lenacapavir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, mononucleaire cellen uit perifeer bloed (PBMC's), primaire monocyt/macrofagen en CD4⁺-T-lymfocyten. De waarden van 50% effectieve concentratie (EC₅₀) en selectiviteit (CC₅₀/EC₅₀) lagen respectievelijk tussen de 30 tot 190 pM en 140.000 tot > 1.670.000 voor wildtype (WT) hiv-1-virus. De eiwit-gecorrigeerde EC₉₅ van lenacapavir was 4 nM (3,87 ng per ml) in de MT-4-T-celijn voor wildtype hiv-1-virus.

Lenacapavir liet antivirale werking in celkweek zien tegen alle hiv-1-groepen (M, N, O), waaronder subtypen A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir was 15 tot 25 keer minder actief tegen hiv-2-isolaten in vergelijking met hiv-1.

Resistentie

In celkweek

Hiv-1-varianten met verminderde gevoeligheid voor lenacapavir zijn in celkweek geselecteerd. Bij *in vitro* uitgevoerde resistentieselecties tegen lenacapavir werden 7 mutaties in CA geïdentificeerd: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S en T107N afzonderlijk of in dubbele combinatie. Fenotypische gevoeligheid voor lenacapavir lag in vergelijking met het wildtypevirus 4 tot >3.226 keer lager.

In klinische studies

Er waren twee incidentele infecties (infecties die zich voordeden nadat de behandeling met lenacapavir voor hiv-1-PrEP was gestart) bij deelnemers in de lenacapavir-groep van de PURPOSE 1-studie. Beide infecties deden zich voor na het moment van primaire analyse. Bij genotypering van het virus bij een van de deelnemers werd geen met resistentie tegen lenacapavir geassocieerde capsidesubstitutie gezien. De tweede deelnemer had een viruswaarde die te laag was voor genotypering.

Er waren 3 incidentele infecties bij deelnemers in de lenacapavir-groep van de PURPOSE 2-studie. Een van de infecties deed zich voor na het moment van primaire analyse. Substituties die geassocieerd zijn met resistentie tegen lenacapavir werden gedetecteerd in virussen van de 3 deelnemers, 2 met N74D en 1 met Q67H/K70R.

Kruisresistentie

De *in vitro* geteste antivirale werking van lenacapavir werd getest tegen een breed spectrum van hiv-1 site-directed mutanten, van patiënten afkomstige hiv-1-isolaten met resistentie tegen de 4 belangrijkste klassen van antiretrovirale middelen (NRTI's, NNRTI's, INSTI's en PI's; n = 58), als ook tegen virussen resistent tegen maturatieremmers (n = 32) en tegen virussen resistent tegen de klasse van fusieremmers (EI, entry inhibitors) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc en enfuvirtide; n = 42). Uit deze gegevens bleek dat lenacapavir zijn volledige werkzaamheid behield tegen alle geteste varianten en dat er dus sprake was van een niet-overlappend resistentieprofiel. Bovendien werd de antivirale werking van lenacapavir in patiëntenisolaten niet beïnvloed door de aanwezigheid van natuurlijk voorkomende polymorfismen van het Gag-gen.

Effecten op het elektrocardiogram

In een *parallel-design* grondig QT/QTc-onderzoek had lenacapavir geen klinisch relevant effect op het QTcF-interval. Bij suprathérapeutische blootstelling aan lenacapavir (16 keer hoger dan de therapeutische blootstelling aan lenacapavir) bedroeg de voorspelde gemiddelde (bovenste 90%-betrouwbaarheidsinterval) toename van het QTcF-interval 2,6 (4,8) msec. Er was geen verband ($p = 0,36$) tussen de waargenomen plasmaconcentraties van lenacapavir en de verandering in QTcF.

Klinische gegevens

De werkzaamheid en veiligheid van lenacapavir in het voorkomen van een hiv-1-infectie werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde, multinationale studies (PURPOSE 1 en PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Deze studie werd uitgevoerd onder seksueel actieve cisgender vrouwen. Deelnemers ontvingen willekeurig lenacapavir volgens het aanbevolen behandelingsschema (zie Tabel 1 in rubriek 4.2, $n=2.134$), eenmaal daags FTC/TAF ($n=2.136$) of eenmaal daags FTC/TDF ($n=1.068$), in een verhouding van 2:2:1.

De mediaanleeftijd van de deelnemers was 21 jaar (bereik, 16-26) en 99,9% was zwart. De aanvangskenmerken van de gerandomiseerde deelnemers waren vergelijkbaar met de gescreende populatie.

De werkzaamheid van lenacapavir werd vastgesteld door de incidentie van hiv-1 in de lenacapavir-groep te vergelijken met de incidentie van hiv-1 in de FTC/TDF-groep. Incidentele hiv-1-infecties werden waargenomen bij geen (0%) van de deelnemers in de lenacapavir-groep, en bij 16 (1,5%) van de deelnemers in de FTC/TDF-groep. Lenacapavir bleek superieur met een 100% verlaging van het risico op een hiv-1-infectie ten opzichte van FTC/TDF (Tabel 4).

Tabel 4: Algemene hiv-1-infectieresultaten van PURPOSE 1

	Lenacapavir n=2.134	FTC/TDF n=1.068	Percentageverhouding (95%-BI)
Persoonjaar	1.939	949	-
Hiv-1-infecties (incidentiepercentage per 100 persoonjaren)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavir /FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) $p < 0,0001$

BI = betrouwbaarheidsinterval

PURPOSE 2

Deze studie werd uitgevoerd bij seksueel actieve cisgender mannen, transgender vrouwen, transgender mannen en non-binaire personen. Deelnemers ontvingen willekeurig lenacapavir volgens het aanbevolen behandelingsschema (zie Tabel 1 in rubriek 4.2, $n=2.179$) of eenmaal daags FTC/TDF ($n=1.086$), in een verhouding van 2:1.

De mediaanleeftijd van de deelnemers was 29 jaar (bereik 17-74); 33% was wit; 27% zwart, 13% Aziatisch; 63% Spaans/Latijns-Amerikaans; 22% identificeerde zich als genderdivers (transgender vrouwen, transgender mannen en non-binaire personen) en 1% was ouder dan 65 jaar. De aanvangskenmerken van de gerandomiseerde deelnemers waren vergelijkbaar met de gescreende populatie.

De werkzaamheid van lenacapavir werd vastgesteld door de incidentie van hiv-1 in de lenacapavir-groep te vergelijken met de incidentie van hiv-1 in de FTC/TDF-groep. Incidentele hiv-1-infecties werden waargenomen bij 2 (0,1%) van de deelnemers in de lenacapavir-groep, en bij 9 (0,8%) van de deelnemers in de FTC/TDF-groep. Lenacapavir bleek superieur met een 89% verlaging ten opzichte

van FTC/TDF (Tabel 5). Hiv-1 infecties bij de twee deelnemers die lenacapavir ontvingen, werden gediagnosticeerd met behulp van een standaard serologische hiv-test.

Tabel 5: Algemene hiv-1-infectieresultaten van PURPOSE 2

	Lenacapavir n=2.179	FTC/TDF n=1.086	Percentageverhouding (95%-BI)
Persoonjaar	1.938	967	-
Hiv-1-infecties (incidentiepercentage per 100 persoonjaren)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

BI = betrouwbaarheidsinterval

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met lenacapavir in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de preventie van hiv-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Subcutane toediening

Absolute biologische beschikbaarheid van lenacapavir na subcutane toediening was 91%, gebaseerd op populatiefarmacokinetische analyse. Subcutaan toegediende lenacapavir vormt een medicijndepot van waaruit lenacapavir langzaam wordt vrijgegeven vanaf de toedieningslocatie, waarbij de piekconcentratie van plasma plaatsvindt op dag 84 na de toediening.

Orale toediening

Lenacapavir wordt geabsorbeerd na orale toediening met piekplasmaconcentraties die ongeveer 4 uur na toediening van lenacapavir optreden. De absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening van lenacapavir is laag, gebaseerd op populatiefarmacokinetische analyse (ongeveer 4 tot 7%). Lenacapavir is een substraat van P-gp.

In verhouding tot nuchtere toestand waren de AUC, C_{max} en T_{max} van lenacapavir vergelijkbaar met de waarden na toediening met een vetarme (~400 kcal, 25% vet) of vetrijke (~1.000 kcal, 50% vet) maaltijd. Lenacapavir kan oraal worden toegediend met of zonder voedsel.

Farmacokinetische parameters

De geschatte populatiefarmacokinetische parameters van lenacapavir na orale en subcutane toediening aan (jong)volwassen deelnemers (die minimaal 35 kg wogen) staan in Tabel 6. Vergelijkbare blootstellingen werden verkregen wanneer lenacapavir subcutaan wordt toegediend in het abdomen of de dij.

Tabel 6: Farmacokinetische parameters van lenacapavir na orale en subcutane toediening aan (jong)volwassen deelnemers die Yeytuo ontvingen

Parameter gemiddelde (% CV) ^{a,b}	Dag 1 tot het einde van week 26	Steady-state
AUC _{tau} (u•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 = variatiecoëfficiënt

a Gesimuleerde blootstelling aan de hand van populatiefarmacokinetische analyse.

b De gemiddelde plasmaconcentratie van lenacapavir bereikte remmingsquotiënt 4 (IQ4; 4-voudig, hoger dan de *in vitro* eiwit-gecorrigeerde effectieve concentratie van 95%) geassocieerd met significante antivirale activiteit op Dag 2 van de verplichte startbehandeling en deze concentratie bleef boven IQ4 gedurende het behandelingsinterval van 26 weken.

Distributie

Het steady-state distributievolume van lenacapavir was 1.657 liter, gebaseerd op populatiefarmacokinetische analyse. Lenacapavir is in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (99,8%).

Biotransformatie

Na toediening van een eenmalige intraveneuze dosis van radioactief gemerkt lenacapavir aan gezonde deelnemers werd 76% van de totale radioactiviteit teruggevonden in feces en < 1% in urine. Onveranderd lenacapavir was het overheersende deel in plasma (69%) en feces (33%). Metabolisering speelde een minder belangrijke rol bij de eliminatie van lenacapavir. Lenacapavir werd gemetaboliseerd via oxidatie, N-dealkylatie, hydrogenatie, amidehydrolyse, glucuronidering, conjugatie met hexosen, conjugatie met pentosen en conjugatie met glutathion; hoofdzakelijk via CYP3A en UGT1A1. Geen enkele circulerende metaboliet was verantwoordelijk voor > 10% van geneesmiddel-gerelateerde blootstelling in het plasma.

Eliminatie

De mediane halfwaardetijd na orale en subcutane toediening varieerde respectievelijk van 10 tot 12 dagen en 8 tot 12 weken. Systemische klaring van lenacapavir was 3,4 l/u, gebaseerd op populatiefarmacokinetische analyse.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van een enkele dosis lenacapavir bij orale toediening is niet-lineair en minder dan dosisproportioneel in het dosisbereik van 50 tot 1.800 mg.

De farmacokinetiek van een eenmalige dosis lenacapavir bij subcutane toediening (309 mg/ml) is dosisproportioneel in het dosisbereik van 309 tot 927 mg.

Andere speciale populaties

Leeftijd, sekse, genderidentiteit, ras, etniciteit en gewicht

Uit populatiefarmacokinetische analyse met behulp van data uit studies onder volwassenen, onder wie een beperkt aantal oudere deelnemers (n = 19; ≥ 65 tot 78 jaar) en adolescenten die minimaal 35 kg wogen, bleken geen klinisch relevante verschillen in de blootstelling van lenacapavir als gevolg van leeftijd, bij de geboorte toegewezen geslacht, genderidentiteit, ras, etniciteit of gewicht.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van een eenmalige orale dosis van 300 mg lenacapavir werd beoordeeld in een speciaal fase 1-onderzoek bij deelnemers met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Vergeleken met deelnemers met een normale leverfunctie was de gemiddelde blootstelling aan lenacapavir (totaal en ongebonden) 1,47 tot 2,84 keer hoger en 2,61 tot 5,03 keer hoger voor respectievelijk AUC_{inf} en C_{max} bij personen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Deze toename wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd op basis van de blootstellingsrespons van lenacapavir. De farmacokinetiek van lenacapavir is niet onderzocht bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van een eenmalige orale dosis van 300 mg lenacapavir werd beoordeeld in een speciaal onderzoek bij deelnemers met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring ≥ 15 en < 30 ml/minuut). Vergeleken met deelnemers met een normale nierfunctie was de blootstelling aan lenacapavir toegenomen (respectievelijk 84% en 162% voor AUC_{inf} en C_{max}) bij deelnemers met een ernstige nierfunctiestoornis. De toename werd echter niet als klinisch relevant beschouwd. De farmacokinetiek van lenacapavir is niet onderzocht bij personen met terminaal nierfalen, onder wie patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 4.2). Omdat lenacapavir voor ongeveer 99,8% eiwitgebonden is, wordt niet verwacht dat dialyse de blootstelling aan lenacapavir zal veranderen.

Zwangerschap

Er zijn geen klinisch relevante veranderingen in de blootstelling aan lenacapavir waargenomen tijdens en na de zwangerschap ten opzichte van blootstelling aan lenacapavir van niet-zwangere deelnemers.

Borstvoeding

De mediaan (Q1, Q3) van de verhouding tussen de lenacapavirconcentratie in humane moedermelk en moederplasma bij deelnemers ($n = 102$ gematchte paren) die Yeytuo ontvingen, was 0,52 (0,38; 0,77). De mediaan (Q1, Q3) van de plasmaconcentratie bij zuigelingen ($n=98$) was 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) vergeleken met de mediaan (Q1, Q3) van de gematchte moederplasmaconcentratie ($n=96$) van 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). De mediaan (Q1, Q3) van de plasmaverhouding van kind tot moeder voor lenacapavir bij zuigelingen ($n = 98$ gematchte paren) die borstvoeding kregen van deelnemers die Yeytuo ontvingen, was 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Lenacapavir was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstesten.

Lenacapavir was niet carcinogeen in een 6 maanden durend onderzoek met rasH2-transgene muizen in doses tot maximaal 300 mg/kg/dosis om de 13 weken, wat leidde tot blootstellingen van ongeveer 88 maal de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis voor mensen (*recommended human dose*, RHD).

In een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten ontstonden door behandeling met lenacapavir subcutane primaire sarcomen die gepaard gingen met fibrose en ontsteking op de injectieplaatsen bij dieren die eenmaal per 13 weken een dosis van 927 mg/kg toegediend kregen. 11/110 dieren ontwikkelden sarcomen bij de hoge dosis waarbij elk dier tot 16 injectieplaatsen had, wat overeenkomt met een incidentie van $<1\%$ van het totale aantal injectieplaatsen bij alle dieren die de hoge dosis kregen. De geneesmiddelconcentraties in de injectiedepots zijn moeilijk te bepalen, maar systemisch komt een dosis van 927 mg/kg overeen met 44 maal de menselijke blootstelling bij de RHD. Op het niveau zonder waargenomen nadelige effecten (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) komt een dosis van 309 mg/kg overeen met 25 maal de menselijke blootstelling bij de RHD. Hoewel ratten gevoelig zijn voor sarcoomvorming op subcutane injectieplaatsen, kan een klinische

relevantie niet worden uitgesloten gezien de lange duur van het geneesmiddeldepot bij mensen. Bij geen enkele dosis werden neoplasmata waargenomen als gevolg van systemische blootstelling aan lenacapavir.

Bij nakomelingen van ratten- en konijnenmoederdieren die tijdens de dracht met lenacapavir werden behandeld, waren er geen toxicologisch significante effecten op ontwikkelingseindpunten.

Bij ratten werd de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid niet beïnvloed bij blootstellingen aan lenacapavir tot 9 (mannelijk) en 6 (vrouwelijk) maal de menselijke blootstelling bij de RHD. Bij ratten en konijnen werd de embryofetale ontwikkeling niet beïnvloed bij blootstellingen tot respectievelijk 20 en 159 maal de menselijke blootstelling bij de RHD. Bij ratten werd de pre- en postnatale ontwikkeling niet beïnvloed bij blootstellingen tot 6 maal de menselijke blootstelling bij de RHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogol (E1521)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Zodra de oplossing in de injectiespuit is getrokken, moet vanuit microbiologisch oogpunt de injectie onmiddellijk worden toegediend. De chemische en de fysische stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond gedurende 4 uur bij 25 °C buiten de verpakking.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid bij de gebruiker voor de bewaartijden en -omstandigheden bij gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Yeytuo-injectie is verpakt als een injectiekit met:

- 2 heldere glazen injectieflacons, elk met 1,5 ml oplossing voor injectie. De injectieflacons zijn verzegeld met een sluiting van elastomeer-butylrubber en een aluminium verzegeling met flip-offdop;
- 2 optreknaalden (18-gauge, 40 mm), 2 wegwerpspuiten, en 2 injectieveiligheidsnaalden voor subcutane injectie (22-gauge, 13 mm).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Pas een aseptische techniek toe. Inspecteer de oplossing in de injectieflacons visueel op deeltjes en verkleuring vóór toediening. Yeytuo-injectie is een geelbruine oplossing. Gebruik Yeytuo-injectie niet

als de oplossing verkleurd is of deeltjes bevat. Zodra de oplossing uit de injectieflacon is getrokken, moeten de subcutane injecties zo spoedig mogelijk worden toegediend.

De onderdelen van de injectiekit zijn voor eenmalig gebruik. 18-gauge naalden zijn alleen voor het optrekken. Voor een volledige dosis zijn twee injecties van 1,5 ml nodig.

Volledige instructies voor gebruik en het hanteren van Yeytuo-injectie zijn opgenomen in de bijsluiter (zie Instructies voor gebruik).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1976/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yeytuo 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat lenacapavirnatrium overeenkomend met 300 mg lenacapavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Beige, capsulevormige, filmomhulde tablet van 10 mm x 21 mm met aan de ene kant van de tablet “GSI” en aan de andere kant van de tablet “62L” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Yeytuo-tabletten zijn geïndiceerd in combinatie met veilige sekspraktijken voor pre-expositie profylaxe (PrEP) om het risico op seksueel overgedragen hiv-1-infectie te beperken bij (jong)volwassenen met een verhoogd risico op infectie met hiv-1 en die minimaal 35 kg wegen voor:

- orale behandeling
 - orale overbrugging
- (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Yeytuo moet worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-preventie.

Alle personen moeten worden gescreend op hiv-1 voordat de behandeling met lenacapavir wordt gestart, en daarnaast wanneer dat klinisch nodig is (zie rubriek 4.3 en 4.4). Een gecombineerde antigeen-/antilichaamtest en een hiv-RNA-test moeten negatief zijn. Voorschrijvers wordt aangeraden om beide tests uit te voeren, ook als het resultaat van de hiv-RNA-test pas beschikbaar is nadat de behandeling met lenacapavir is gestart. Als een gecombineerde teststrategie die beide tests omvat niet beschikbaar is, volg dan de plaatselijke richtlijnen voor het uitvoeren van de tests.

Voordat de behandeling met Yeytuo wordt gestart, moeten gezondheidszorgprofessionals bepalen voor welke personen de vereiste startdosering en het behandelingsschema met elke 6 maanden een injectie geschikt is. Ook moeten ze personen informeren over het belang van het nakomen van de geplande behandelingsbezoeken (zie rubriek 4.4).

Dosering

Het behandelingsschema bij (jong)volwassenen die minimaal 35 kg wegen bestaat uit een verplichte startdosering (subcutane injecties en orale tabletten) (Tabel 1), gevolgd door een voortzettingdosering eens per 6 maanden (subcutane injecties).

Starten van de behandeling

Op Dag 1 is de verplichte dosis 927 mg lenacapavir, toegediend via subcutane injectie, en 600 mg oraal ingenomen. Op Dag 2 bedraagt de verplichte dosis 600 mg oraal ingenomen.

Tabel 1: Behandelingsschema voor het starten van lenacapavir

Tijdstip	
Dosering van lenacapavir: startbehandeling ^a	
Dag 1	927 mg via subcutane injectie (2 x injectie van 1,5 ml ^b) 600 mg oraal (2 x 300 mg tabletten)
Dag 2	600 mg oraal (2 x 300 mg tabletten)

a Het volledige startbehandelingsschema, dat bestaat uit subcutane injecties en orale tabletten, is vereist; de werkzaamheid van lenacapavir is alleen vastgesteld met dit behandelingsschema.

b Twee injecties, met de tweede injectie minimaal 5 centimeter verwijderd van de eerste injectie (zie Wijze van toediening in de SmPC van Yeytuo-oplossing voor injectie).

Gemiste startdosis

Als de orale startdosis (600 mg) van Dag 1 of Dag 2 wordt overgeslagen, dan moet deze zo snel mogelijk alsnog worden ingenomen. Doses van Dag 1 en Dag 2 mogen niet op dezelfde dag worden ingenomen.

Verwachte vertraagde injecties

Als er tijdens de voortzettingsbehandeling wordt verwacht dat de geplande zesmaandelijks injectie meer dan twee weken vertraagd wordt, dan kunnen lenacapavir-tabletten worden gebruikt om de periode te overbruggen (maximaal 6 maanden, indien nodig) totdat de injecties kunnen worden hervat. Orale overbrugging dient te worden gestart binnen 26 tot 28 weken na de laatste injectie. Het behandelingsschema is 300 mg (1 tablet) elke 7 dagen oraal in te nemen. Hervat de voortzettingsbehandeling met injecties binnen 7 dagen na de laatste orale dosis.

Braken

Als de persoon braakt binnen 3 uur na inname van een orale dosis lenacapavir, moet een extra orale dosis worden ingenomen. Als de persoon meer dan 3 uur na inname van een orale dosis lenacapavir braakt, dient geen extra orale dosis lenacapavir te worden ingenomen en moet het geplande doseringsregime worden voortgezet.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen aangepaste dosis van lenacapavir nodig voor ouderen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van lenacapavir bij personen van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij personen met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CrCl] ≥ 15 ml/min) is geen dosisaanpassing van lenacapavir noodzakelijk. Lenacapavir is niet onderzocht bij personen met terminaal nierfalen (CrCl < 15 ml/min of die een nierfunctieervangende behandeling ondergaan) (zie rubriek 5.2); daarom moet lenacapavir met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze personen.

Leverfunctiestoornis

Bij personen met een lichte of matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van lenacapavir noodzakelijk (Child-Pugh-klasse A of B). Lenacapavir is niet onderzocht bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 5.2); daarom moet lenacapavir met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze personen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lenacapavir bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder dan 35 kilo wegen, zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Lenacapavir-tabletten moeten oraal met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De filmomhulde tablet mag niet gekauwd of geplet worden, omdat de effecten op de absorptie van lenacapavir niet zijn bestudeerd. Als personen de tablet niet in zijn geheel kunnen doorslikken, dan kan de tablet in tweeën worden gebroken en kunnen beide helften na elkaar worden ingenomen, zodat de volledige dosis in één keer wordt ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik bij personen van wie de hiv-1-status niet bekend is (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met krachtige inductoren van CYP3A, P-gp en UGT1A1, zoals:

- antimycobacteriële middelen: rifampicine
- anticonvulsiva: carbamazepine, fenytoïne
- kruidengeneesmiddelen: Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

(zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Preventiestrategie

Yeytuo mag alleen worden gebruikt om hiv-1-infectie te voorkomen bij personen die bewezen hiv-negatief zijn. De hiv-1-negatieve status moet worden bevestigd voordat de behandeling met lenacapavir wordt gestart, en daarna wanneer dit klinisch nodig is bij personen die lenacapavir ontvangen.

Als er een vermoeden bestaat van recente (<1 maand) blootstelling aan hiv-1 of als er klinische symptomen zijn die passen bij een acute hiv-1-infectie, dan moet de hiv-1-status opnieuw worden bevestigd.

Yeytuo moet worden gebruikt om hiv-1-infectie te voorkomen als onderdeel van een strategie om het risico op seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's) te beperken. Er moet worden bepaald voor welke personen de vereiste startdosering en het 6 maanden durende schema met injectiebehandelingen geschikt is. Het niet nakomen van de verplichte startbehandeling en het opvolgende behandelingsschema (zie rubriek 4.2) kan leiden tot een hiv-1-infectie. Personen moeten worden geïnformeerd over en ondersteund bij het nakomen van het lenacapavir-behandelingsschema, andere maatregelen die ze kunnen nemen om soa's te voorkomen en het belang van het testen op hiv-1 en andere soa's.

Gemiddelde plasmaconcentraties van lenacapavir die gepaard gaan met significante antivirale activiteit werden bereikt op dag 2 van de vereiste startbehandeling en bleven behouden tijdens het doseringsinterval van 26 weken (zie rubriek 5.2). De exacte tijd vanaf het starten van de behandeling met lenacapavir voor hiv-1-PrEP tot maximale bescherming tegen hiv-1-infectie is niet bekend.

Risico op resistentie

Lenacapavir is mogelijk niet altijd effectief in het voorkomen van een hiv-1-infectie (zie rubriek 5.1). Er bestaat een risico op het ontwikkelen van resistentie tegen lenacapavir als een persoon hiv-1 oploopt voordat of nadat deze Yeytuo heeft gekregen, of nadat de behandeling met Yeytuo is gestopt. Om het risico te beperken is het cruciaal om de hiv-1-negatieve status te controleren voor elke opvolgende injectie, en daarnaast waar dat klinisch relevant is. Yeytuo op zich is geen volledige behandeling voor hiv-1 en er zijn mutaties ontstaan in bepaalde personen met een onopgemerkte

hiv-1-infectie die alleen behandeld werden met Yeytuo. Personen van wie is vastgesteld dat ze besmet zijn met hiv-1, moeten onmiddellijk beginnen met een volledige hiv-1-behandeling om het risico op het ontwikkelen van resistentie te beperken.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die matige inductoren zijn van CYP3A en P-gp wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die krachtige remmers zijn van CYP3A, P-gp en UGT1A1 samen (d.w.z. alle 3 de routes), wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van lenacapavir

Lenacapavir is een substraat van CYP3A, P-gp en UGT1A1. Krachtige inductoren van CYP3A, P-gp en UGT1A1 kunnen de plasmaconcentratie van lenacapavir sterk verminderen, wat kan leiden tot een verminderde effectiviteit van lenacapavir. Gelijktijdige toediening van lenacapavir met krachtige inductoren van CYP3A, P-gp en UGT1A1 is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Matige inductoren van CYP3A en P-gp kunnen de plasmaconcentratie van lenacapavir verminderen. Gelijktijdige toediening van lenacapavir met matige inductoren van CYP3A en P-gp wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Krachtige remmers van CYP3A, P-gp en UGT1A1 samen (d.w.z. alle 3 de routes), kunnen de plasmaconcentraties van lenacapavir aanzienlijk verhogen. Daarom wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Krachtige remmers van alleen CYP3A4 of krachtige remmers van CYP3A4 en P-gp samen leiden niet tot een klinisch relevante stijging van de blootstelling aan lenacapavir.

Effect van lenacapavir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Lenacapavir is een matige remmer van CYP3A en een remmer van P-gp. Voorzichtigheid is geboden wanneer lenacapavir gelijktijdig wordt toegediend met een gevoelig CYP3A-substraat en/of P-gp-substraat met een nauwe therapeutische index. Lenacapavir is geen klinisch relevante remmer van BCRP en remt OATP niet.

Klinische gegevens over geneesmiddeleninteracties met lenacapavir zijn afkomstig van onderzoeken met oraal lenacapavir. Er zijn geen klinische gegevens over geneesmiddeleninteracties beschikbaar met subcutaan lenacapavir.

Tabel 2: Interacties tussen Yeytuo en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met lenacapavir
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine ^{a,b} (600 mg eenmaal daags) (krachtige inductor van CYP3A en een inductor van P-gp en UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓84% C _{max} : ↓55%	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine Rifapentine	Interactie is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van rifabutine of rifapentine kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verminderen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine Fenytoïne	Interactie is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne met lenacapavir kan de plasmaconcentratie van lenacapavir verminderen.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Oxcarbazepine Fenobarbital		Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Alternatieve anticonvulsiva moeten overwogen worden.
KRUIDENGENEESMIDDELEN		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van sint-janskruid kan de plasmaconcentraties van lenacapavir verlagen.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
Atazanavir/cobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg eenmaal daags) (krachtige remmer van CYP3A, en een remmer van UGT1A1 en P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Gelijktijdige toediening van lenacapavir met krachtige remmers van CYP3A, P-gp en UGT1A1 wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg eenmaal daags) (matige inductor van CYP3A en een inductor van P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Cobicistat ^{b,c,d} (150 mg eenmaal daags) (krachtige remmer van CYP3A, en een remmer van P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Er is geen dosisaanpassing van lenacapavir vereist.
Darunavir/cobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg eenmaal daags) (krachtige remmer van CYP3A, en een remmer van P-gp)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofovirafenamide ^{c,e} (25 mg) (substraat van P-gp)	Tenofovirafenamide: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Er is geen dosisaanpassing van tenofovirafenamide vereist.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met lenacapavir
MOEDERKORENDERIVATEN		
Dihydro-ergotamine Ergotamine	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van dihydro-ergotamine of ergotamine met lenacapavir.
FOSFODI-ESTERASE-5 (PDE-5)-REMMERS		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van PDE-5-remmers kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Gebruik van PDE-5-remmers voor pulmonale arteriële hypertensie: gelijktijdige toediening met tadalafil wordt niet aanbevolen. Gebruik van PDE-5-remmers voor erectiele disfunctie: Sildenafil: een startdosis van 25 mg wordt aanbevolen. Vardenafil: niet meer dan 5 mg in een periode van 24 uur. Tadalafil: • voor gebruik zoals noodzakelijk: niet meer dan 10 mg per 72 uur • voor eenmaal daags gebruik: dosis niet meer dan 2,5 mg
CORTICOSTEROÏDEN (systemisch)		
Dexamethason Hydrocortison/cortison	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van corticosteroïden kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir. De plasmaconcentratie van lenacapavir kan afnemen wanneer systemische dexamethason gelijktijdig wordt toegediend.	Gelijktijdige toediening van lenacapavir met corticosteroïden waarvan de blootstelling aanzienlijk toeneemt door CYP3A-remmers kan het risico op het syndroom van Cushing en bijniersuppressie verhogen. Begin met de laagste startdosis en verhoog zorgvuldig de dosis stapsgewijs terwijl de veiligheid wordt gemonitord. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van systemische dexamethason met lenacapavir, met name voor langdurig gebruik. Alternatieve corticosteroïden moeten worden overwogen.
HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine Simvastatine	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Begin met de laagste startdosis van lovastatine en simvastatine en verhoog zorgvuldig de dosis stapsgewijs terwijl de veiligheid (bijv. myopathie) wordt gemonitord.
Atorvastatine		Er is geen dosisaanpassing van atorvastatine vereist.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met lenacapavir
Pitavastatine ^{c,e} (eenmalige dosis van 2 mg; gelijktijdig of 3 dagen na lenacapavir) (substraat van OATP)	Pitavastatine: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van pitavastatine en rosuvastatine vereist.
Rosuvastatine ^{c,e} (eenmalige dosis van 5 mg) (substraat van BCRP en OATP)	Rosuvastatine: AUC:↑ 31% C _{max} :↑ 57%	
ANTIARITMICA		
Digoxine	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van digoxine kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Voorzichtigheid is geboden en monitoring van de therapeutische concentratie digoxine wordt aanbevolen.
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Midazolam ^{c,e} (eenmalige dosis van 2,5 mg; oraal; gelijktijdige toediening) (substraat van CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van midazolam of triazolam met lenacapavir.
Midazolam ^{c,e} (eenmalige dosis van 2,5 mg; 1 dag na lenacapavir) (substraat van CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hydroxymidazolam ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van triazolam kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	
ANTICOAGULANTIA		
Directe orale anticoagulantia (DOAC's) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van DOAC kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	Wegens een mogelijk risico op bloedingen kan de dosis van DOAC moeten worden aangepast. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van de DOAC voor nadere informatie over het gebruik in combinatie met matige CYP3A-remmers en/of P-gp-remmers.
ANTIMYCOTICA		
Voriconazol ^{a,b,h} (400 mg tweemaal daags/200 mg tweemaal daags) (krachtige remmer van CYP3A)	Lenacapavir: AUC:↑ 41% C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van lenacapavir vereist.
Itraconazol Ketoconazol	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van lenacapavir kan toenemen bij gelijktijdige toediening met itraconazol of ketoconazol.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties. Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C _{max}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met lenacapavir
H2-RECEPTORANTAGONISTEN		
Famotidine ^{a,b} (40 mg eenmaal daags, 2 uur voor lenacapavir)	Famotidine: AUC:↑ 28% C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van famotidine vereist.
ORALE OF LANGWERKENDE ANTICONCEPTIE		
Langwerkende anticonceptie: Medroxyprogesteronacetaat Etonogestrel Norethisteronenantheaat	Er zijn geen gegevens waargenomen die wijzen op klinisch relevante veranderingen in de blootstelling van langwerkende anticonceptie.	Er is geen dosisaanpassing van orale of langwerkende anticonceptie vereist.
Orale anticonceptie: Ethinylestradiol Progestativa	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentratie van orale anticonceptie kan toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	
GENDERBEVESTIGENDE HORMONEN (vrouwelijk of mannelijk)		
Estradiol Testosteron	Er zijn geen gegevens waargenomen die wijzen op klinisch relevante veranderingen in de blootstelling van estradiol en testosteron.	Er is geen dosisaanpassing van deze genderbevestigende hormonen vereist.
Anti-androgenen Progestageen	Interactie is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lenacapavir.	

a In nuchtere toestand.

b Dit onderzoek werd uitgevoerd met een eenmalige orale dosis van 300 mg lenacapavir.

c In niet nuchtere toestand.

d Deze antiretrovirale geneesmiddelen zijn probes voor de genoemde enzymen/transporteurs en mogen niet gelijktijdig worden toegediend met lenacapavir voor PrEP.

e Dit onderzoek werd uitgevoerd met lenacapavir 600 mg in een eenmalige dosis na een oplaadregime van 600 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen. Eenmalige doses van 600 mg lenacapavir werden toegediend met elk gelijktijdig toegediend geneesmiddel.

f Tenofovirafenamide wordt *in vivo* omgezet in tenofovir.

g Belangrijke actieve metaboliet van midazolam.

h Dit onderzoek werd uitgevoerd met een oplaaddosis van 400 mg voriconazol tweemaal daags gedurende één dag, gevolgd door een onderhoudsdosis van 200 mg tweemaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Personen die kinderen kunnen krijgen

Als een persoon zwanger wil worden, dan moeten de voordelen en de risico's van het starten of voortzetten van de behandeling met Yeytuo tijdens de zwangerschap worden besproken.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (130 geboorteresultaten) over het gebruik van lenacapavir bij zwangere vrouwen. De percentages van ongunstige zwangerschapsuitkomsten bij deelnemers die Yeytuo ontvingen, waren vergelijkbaar met de gerapporteerde achtergrondpercentages.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Yeytuo tijdens de zwangerschap kan worden overwogen als het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Lenacapavir is aanwezig in de moedermelk. Er is een laag niveau van lenacapavir aangetroffen in baby's die borstvoeding kregen van personen die zwanger werden terwijl ze werden behandeld met Yeytuo (zie rubriek 5.2). Er is onvoldoende informatie over de effecten van lenacapavir bij pasgeborenen/zuigelingen.

Het gebruik van Yeytuo kan worden overwogen terwijl de persoon borstvoeding geeft als het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijk risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van lenacapavir op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij mensen. Dieronderzoek toont geen effecten aan van lenacapavir op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Yeytuo heeft naar verwachting geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Er zijn geen bijwerkingen van oraal ingenomen lenacapavir waargenomen bij (jong)volwassenen in PURPOSE 1 en PURPOSE 2.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Bij een overdosis moet de persoon op klachten en verschijnselen van bijwerkingen gecontroleerd worden. Een behandeling van een overdosis met Yeytuo bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren van vitale functies en het observeren van de klinische toestand van de persoon. Aangezien lenacapavir sterk eiwitgebonden is, is het onwaarschijnlijk dat het significant verwijderd wordt door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiviraal middel voor systemisch gebruik; andere antivirale middelen, ATC-code: J05AX31

Werkingmechanisme

Lenacapavir is een meerfasige, selectieve hiv-1-capsideremmer, die zich rechtstreeks bindt aan het grensvlak tussen de subeenheden van het capside-eiwit (CA). Lenacapavir remt de hiv-1-replicatie door in te grijpen op meerdere, essentiële stappen van de levenscyclus van het virus, waaronder de

capsidegemedieerde nucleaire opname van hiv-1 proviraal DNA (door het blokkeren van de nucleaire importeiwitten die aan de capsids binden), de virusassemblage en het vrijkomen van het virus (door in te grijpen op de werking van Gag/Gag-Pol, met als gevolg verminderde aanmaak van CA-subeenheden), en de vorming van de capsid-kern (door het verstoren van de mate waarin de subeenheden worden verbonden, wat leidt tot misvormde capsiden).

Antivirale werking en in-vitro-selectiviteit

De antivirale werking van lenacapavir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, mononucleaire cellen uit perifere bloed (PBMC's), primaire monocyt/macrofagen en CD4+-T-lymfocyten. De waarden van 50% effectieve concentratie (EC_{50}) en selectiviteit (CC_{50}/EC_{50}) lagen respectievelijk tussen de 30 tot 190 pM en 140.000 tot > 1.670.000 voor wildtype (WT) hiv-1-virus. De eiwit-gecorrigeerde EC_{95} van lenacapavir was 4 nM (3,87 ng per ml) in de MT-4-T-cel lijn voor wildtype hiv-1-virus.

Lenacapavir liet antivirale werking in celkweek zien tegen alle hiv-1-groepen (M, N, O), waaronder subtypen A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir was 15 tot 25 keer minder actief tegen hiv-2-isolaten in vergelijking met hiv-1.

Resistentie

In celkweek

Hiv-1-varianten met verminderde gevoeligheid voor lenacapavir zijn in celkweek geselecteerd. Bij *in vitro* uitgevoerde resistentieselecties tegen lenacapavir werden 7 mutaties in CA geïdentificeerd: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S en T107N afzonderlijk of in dubbele combinatie. Fenotypische gevoeligheid voor lenacapavir lag in vergelijking met het wildtypevirus 4 tot >3.226 keer lager.

In klinische studies

Er waren twee incidentele infecties (infecties die zich voordeden nadat de behandeling met lenacapavir voor hiv-1-PrEP was gestart) bij deelnemers in de lenacapavir-groep van de PURPOSE 1-studie. Beide infecties deden zich voor na het moment van primaire analyse. Bij genotypering van het virus bij een van de deelnemers werd geen met resistentie tegen lenacapavir geassocieerde capsidesubstitutie gezien. De tweede deelnemer had een viruswaarde die te laag was voor genotypering.

Er waren 3 incidentele infecties bij deelnemers in de lenacapavir-groep van de PURPOSE 2-studie. Een van de infecties deed zich voor na het moment van primaire analyse. Substituties die geassocieerd zijn met resistentie tegen lenacapavir werden gedetecteerd in virussen van de 3 deelnemers, 2 met N74D en 1 met Q67H/K70R.

Kruisresistentie

De *in vitro* geteste antivirale werking van lenacapavir werd getest tegen een breed spectrum van hiv-1 site-directed mutanten, van patiënten afkomstige hiv-1-isolaten met resistentie tegen de 4 belangrijkste klassen van antiretrovirale middelen (NRTI's, NNRTI's, INSTI's en PI's; n = 58), als ook tegen virussen resistent tegen maturatieremmers (n = 32) en tegen virussen resistent tegen de klasse van fusieremmers (EI, entry inhibitors) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc en enfuvirtide; n = 42). Uit deze gegevens bleek dat lenacapavir zijn volledige werkzaamheid behield tegen alle geteste varianten en dat er dus sprake was van een niet-overlappend resistentieprofiel. Bovendien werd de antivirale werking van lenacapavir in patiëntenisolaten niet beïnvloed door de aanwezigheid van natuurlijk voorkomende polymorfismen van het Gag-gen.

Effecten op het electrocardiogram

In een *parallel-design* grondig QT/QTc-onderzoek had lenacapavir geen klinisch relevant effect op het QTcF-interval. Bij supratherapeutische blootstelling aan lenacapavir (16 keer hoger dan de therapeutische blootstelling aan lenacapavir) bedroeg de voorspelde gemiddelde (bovenste 90%-

betrouwbaarheidsinterval) toename van het QTcF-interval 2,6 (4,8) msec. Er was geen verband ($p = 0,36$) tussen de waargenomen plasmaconcentraties van lenacapavir en de verandering in QTcF.

Klinische gegevens

De werkzaamheid en veiligheid van lenacapavir in het voorkomen van een hiv-1- infectie werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde, multinationale studies (PURPOSE 1 en PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Deze studie werd uitgevoerd onder seksueel actieve cisgender vrouwen. Deelnemers ontvingen willekeurig lenacapavir volgens het aanbevolen behandelingsschema (zie Tabel 1 in rubriek 4.2 in de SmPC voor Yeytuo-oplossing voor injectie, $n=2.134$), eenmaal daags emtricitabine/tenofovirafenamide (FTC/TAF) ($n=2.136$) of eenmaal daags emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) ($n=1.068$), in een verhouding van 2:2:1.

De mediaanleeftijd van de deelnemers was 21 jaar (bereik, 16-26) en 99,9% was zwart. De aanvangskenmerken van de gerandomiseerde deelnemers waren vergelijkbaar met de gescreende populatie.

De werkzaamheid van lenacapavir werd vastgesteld door de incidentie van hiv-1 in de lenacapavir-groep te vergelijken met de incidentie van hiv-1 in de FTC/TDF-groep. Incidentele hiv-1-infecties werden waargenomen bij geen (0%) van de deelnemers in de lenacapavir-groep, en bij 16 (1,5%) van de deelnemers in de FTC/TDF-groep. Lenacapavir bleek superieur met een 100% verlaging van het risico op een hiv-1- infectie ten opzichte van FTC/TDF (Tabel 3).

Tabel 3: Algemene hiv-1-infectieresultaten van PURPOSE 1

	Lenacapavir n=2.134	FTC/TDF n=1.068	Percentageverhouding (95%-BI)
Persoonjaar	1.939	949	-
Hiv-1-infecties (incidentiepercentage per 100 persoonjaren)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavir /FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) $p < 0,0001$

BI = betrouwbaarheidsinterval

PURPOSE 2

Deze studie werd uitgevoerd bij seksueel actieve cisgender mannen, transgender vrouwen, transgender mannen en non-binaire personen. Deelnemers ontvingen willekeurig lenacapavir volgens het aanbevolen behandelingsschema (zie Tabel 1 in rubriek 4.2 van de SmPC voor de Yeytuo-oplossing voor injectie, $n=2.179$) of eenmaal daags FTC/TDF ($n=1.086$), in een verhouding van 2:1.

De mediaanleeftijd van de deelnemers was 29 jaar (bereik 17-74); 33% was wit; 27% zwart, 13% Aziatisch; 63% Spaans/Latijns-Amerikaans; 22% identificeerde zich als genderdivers (transgender vrouwen, transgender mannen en non-binaire personen) en 1% was ouder dan 65 jaar. De aanvangskenmerken van de gerandomiseerde deelnemers waren vergelijkbaar met de gescreende populatie.

De werkzaamheid van lenacapavir werd vastgesteld door de incidentie van hiv-1 in de lenacapavir-groep te vergelijken met de incidentie van hiv-1 in de FTC/TDF-groep. Incidentele hiv-1-infecties werden waargenomen bij 2 (0,1%) van de deelnemers in de lenacapavir-groep, en bij 9 (0,8%) van de deelnemers in de FTC/TDF-groep. Lenacapavir bleek superieur met een 89% verlaging ten opzichte van FTC/TDF (Tabel 4). Hiv-1 infecties bij de twee deelnemers die lenacapavir ontvingen, werden gediagnosticeerd met behulp van een standaard serologische hiv-test.

Tabel 4: Algemene hiv-1-infectieresultaten van PURPOSE 2

	Lenacapavir n=2.179	FTC/TDF n=1.086	Percentageverhouding (95%-BI)
Persoonjaar	1.938	967	-
Hiv-1-infecties (incidentiepercentage per 100 persoonjaren)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavir /FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

BI = betrouwbaarheidsinterval

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met lenacapavir in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de preventie van hiv-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Subcutane toediening

Absolute biologische beschikbaarheid van lenacapavir na subcutane toediening was 91%, gebaseerd op populatiefarmacokinetische analyse. Subcutaan toegediende lenacapavir vormt een medicijndepot van waaruit lenacapavir langzaam wordt vrijgegeven vanaf de toedieningslocatie, waarbij de piekconcentratie van plasma plaatsvindt op dag 84 na de toediening.

Orale toediening

Lenacapavir wordt geabsorbeerd na orale toediening met piekplasmaconcentraties die ongeveer 4 uur na toediening van lenacapavir optreden. De absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening van lenacapavir is laag gebaseerd op populatiefarmacokinetische analyse (ongeveer 4 tot 7%). Lenacapavir is een substraat van P-gp.

In verhouding tot nuchtere toestand waren de AUC, $C_{\max}$ en $T_{\max}$ van lenacapavir vergelijkbaar met de waarden na toediening met een vetarme (~400 kcal, 25% vet) of vetrijke (~1.000 kcal, 50% vet) maaltijd. Lenacapavir kan oraal worden toegediend met of zonder voedsel.

Farmacokinetische parameters

De geschatte populatiefarmacokinetische parameters van lenacapavir na orale en subcutane toediening aan (jong)volwassen deelnemers (die minimaal 35 kg wogen) staan in Tabel 5. Vergelijkbare blootstellingen werden verkregen wanneer lenacapavir subcutaan wordt toegediend in het abdomen of de dij.

Tabel 5: Farmacokinetische parameters van lenacapavir na orale en subcutane toediening aan (jong)volwassen deelnemers die Yeytuo ontvingen

Parameter gemiddelde (% CV) ^{a,b}	Dag 1 tot het einde van week 26	Steady-state
AUC _{tau} (u•ng/ml)	188.112 (41,0)	257.332 (38,7)
C _{max} (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C _{dal} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = variatiecoëfficiënt

a Gesimuleerde blootstelling aan de hand van populatiefarmacokinetische analyse.

b De gemiddelde plasmaconcentratie van lenacapavir bereikte remmingsquotiënt 4 (IQ4; 4-voudig, hoger dan de *in vitro* eiwit-gecorrigeerde effectieve concentratie van 95%) geassocieerd met significante antivirale activiteit op Dag 2 van de verplichte startbehandeling en deze concentratie bleef boven IQ4 gedurende het behandelingsinterval van 26 weken.

Distributie

Het steady-state distributievolume van lenacapavir was 1.657 liter, gebaseerd op populatiefarmacokinetische analyse. Lenacapavir is in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (99,8%).

Biotransformatie

Na toediening van een eenmalige intraveneuze dosis van radioactief gemerkt lenacapavir aan gezonde deelnemers werd 76% van de totale radioactiviteit teruggevonden in feces en < 1% in urine. Onveranderd lenacapavir was het overheersende deel in plasma (69%) en feces (33%). Metabolisering speelde een minder belangrijke rol bij de eliminatie van lenacapavir. Lenacapavir werd gemetaboliseerd via oxidatie, N-dealkylatie, hydrogenatie, amidehydrolyse, glucuronidering, conjugatie met hexosen, conjugatie met pentosen en conjugatie met glutathion; hoofdzakelijk via CYP3A en UGT1A1. Geen enkele circulerende metaboliet was verantwoordelijk voor > 10% van geneesmiddel-gerelateerde blootstelling in het plasma.

Eliminatie

De mediane halfwaardetijd na orale en subcutane toediening varieerde respectievelijk van 10 tot 12 dagen en 8 tot 12 weken. Systemische klaring van lenacapavir was 3,4 l/u, gebaseerd op populatiefarmacokinetische analyse.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van een enkele dosis lenacapavir bij orale toediening is niet-lineair en minder dan dosisproportioneel in het dosisbereik van 50 tot 1.800 mg.

De farmacokinetiek van een eenmalige dosis lenacapavir bij subcutane toediening (309 mg/ml) is dosisproportioneel in het dosisbereik van 309 tot 927 mg.

Andere speciale patiëntgroepen

Leeftijd, sekse, genderidentiteit, ras, etniciteit en gewicht

Uit populatiefarmacokinetische analyse met behulp van data uit studies onder volwassenen, onder wie een beperkt aantal oudere deelnemers (n = 19; ≥ 65 tot 78 jaar) en adolescenten die minimaal 35 kg wogen, bleken geen klinisch relevante verschillen in de blootstelling van lenacapavir als gevolg van leeftijd, bij de geboorte toegewezen geslacht, genderidentiteit, ras, etniciteit of gewicht.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van een eenmalige orale dosis van 300 mg lenacapavir werd beoordeeld in een speciaal fase 1-onderzoek bij deelnemers met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Vergeleken met deelnemers met een normale leverfunctie was de gemiddelde blootstelling aan lenacapavir (totaal en ongebonden) 1,47 tot 2,84 keer hoger en 2,61 tot 5,03 keer hoger voor respectievelijk AUC_{inf} en C_{max} bij personen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Deze toename wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd op basis van de blootstellingsrespons van lenacapavir. De farmacokinetiek van lenacapavir is niet onderzocht bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van een eenmalige orale dosis van 300 mg lenacapavir werd beoordeeld in een speciaal onderzoek bij deelnemers met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring ≥ 15 en < 30 ml/minuut). Vergeleken met deelnemers met een normale nierfunctie was de blootstelling aan lenacapavir toegenomen (respectievelijk 84% en 162% voor AUC_{inf} en C_{max}) bij deelnemers met een ernstige nierfunctiestoornis. De toename werd echter niet als klinisch relevant beschouwd. De farmacokinetiek van lenacapavir is niet onderzocht bij personen met terminaal nierfalen, onder wie patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 4.2). Omdat lenacapavir voor ongeveer 99,8% eiwitgebonden is, wordt niet verwacht dat dialyse de blootstelling aan lenacapavir zal veranderen.

Zwangerschap

Er zijn geen klinisch relevante veranderingen in de blootstelling aan lenacapavir waargenomen tijdens en na de zwangerschap ten opzichte van blootstelling aan lenacapavir van niet-zwangere deelnemers.

Borstvoeding

De mediaan (Q1, Q3) van de verhouding tussen de lenacapavir concentratie in humane moedermelk en moederplasma bij deelnemers ($n = 102$ gematchte paren) die Yeytuo ontvingen, was 0,52 (0,38; 0,77). De mediaan (Q1, Q3) van de plasmaconcentratie bij zuigelingen ($n=98$) was 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) vergeleken met de mediaan (Q1, Q3) van de gematchte moederplasmaconcentratie ($n=96$) van 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). De mediaan (Q1, Q3) van de plasmaverhouding van kind tot moeder voor lenacapavir bij zuigelingen ($n = 98$ gematchte paren) die borstvoeding kregen van deelnemers die Yeytuo ontvingen, was 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Lenacapavir was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstesten.

Lenacapavir was niet carcinogeen in een 6 maanden durend onderzoek met rasH2-transgene muizen in doses tot maximaal 300 mg/kg/dosis om de 13 weken, wat leidde tot blootstellingen van ongeveer 88 maal de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis voor mensen (*recommended human dose*, RHD).

In een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten ontstonden door behandeling met lenacapavir subcutane primaire sarcomen die gepaard gingen met fibrose en ontsteking op de injectieplaatsen bij dieren die eenmaal per 13 weken een dosis van 927 mg/kg toegediend kregen. 11/110 dieren ontwikkelden sarcomen bij de hoge dosis waarbij elk dier tot 16 injectieplaatsen had, wat overeenkomt met een incidentie van $<1\%$ van het totale aantal injectieplaatsen bij alle dieren die de hoge dosis kregen. De geneesmiddelconcentraties in de injectiedepots zijn moeilijk te bepalen, maar systemisch komt een dosis van 927 mg/kg overeen met 44 maal de menselijke blootstelling bij de RHD. Op het niveau zonder waargenomen nadelige effecten (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) komt een dosis van 309 mg/kg overeen met 25 maal de menselijke blootstelling bij de RHD. Hoewel ratten gevoelig zijn voor sarcoomvorming op subcutane injectieplaatsen, kan een klinische

relevantie niet worden uitgesloten gezien de lange duur van het geneesmiddeldepot bij mensen. Bij geen enkele dosis werden neoplasmata waargenomen als gevolg van systemische blootstelling aan lenacapavir.

Bij nakomelingen van ratten- en konijnenmoederdieren die tijdens de dracht met lenacapavir werden behandeld, waren er geen toxicologisch significante effecten op ontwikkelingseindpunten.

Bij ratten werd de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid niet beïnvloed bij blootstellingen aan lenacapavir tot 9 (mannelijk) en 6 (vrouwelijk) maal de menselijke blootstelling bij de RHD. Bij ratten en konijnen werd de embryofetale ontwikkeling niet beïnvloed bij blootstellingen tot respectievelijk 20 en 159 maal de menselijke blootstelling bij de RHD. Bij ratten werd de pre- en postnatale ontwikkeling niet beïnvloed bij blootstellingen tot 6 maal de menselijke blootstelling bij de RHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol (E421)
Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellose-natrium (E468)
Copovidon
Magnesiumstearaat (E572)
Poloxameer

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Yeytuo-tabletten zijn verpakt in een witte fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een polyester spoel en een silicagel droogmiddel. Elke fles is afgesloten met een witte, kindveilige polypropyleen schroefdop met continue schroefdraad en een met inductie verzegelde, met aluminium bedekte folie. Verpakkingsgrootte van 4 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1976/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (OPLOSSING VOOR INJECTIE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yeytuo 464 mg oplossing voor injectie
lenacapavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat lenacapavirnatrium, overeenkomend met 463,5 mg lenacapavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De injectieflacon bevat ook macrogol (E1521) en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

2 injectieflacons voor eenmalig gebruik
2 optreknaalden
2 injectiespuiten
2 injectienaalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1976/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON (OPLOSSING VOOR INJECTIE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Yeytuo 464 mg oplossing voor injectie
lenacapavir
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**KAART MET INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK UITSLUITEND VOOR
BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG (OPLOSSING VOOR INJECTIE)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yeytuo 464 mg oplossing voor injectie
lenacapavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

463,5 mg/1,5 ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Uitsluitend voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

INJECTIEFLACON x2



INJECTIESPUIT x2



OPTREKNAALD van 18G, 40 mm x2



INJECTIENAALD van 22G, 13 mm x2



OPMERKING: alle onderdelen zijn bedoeld voor eenmalig gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

OPGELET!

- Voor een volledige dosis zijn **TWEE injecties van 1,5 ml** nodig.
- 18G-naald is **alleen voor het optrekken**

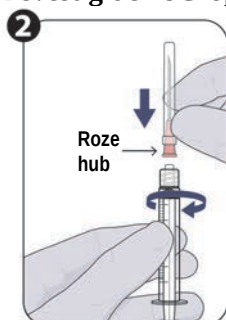
Verzekert u ervan dat:

- de injectieflacon en klaargemaakte injectiespuit een **geelbruine oplossing zonder deeltjes** bevatten
- de inhoud **niet is beschadigd**
- **de uiterste houdbaarheidsdatum** van het product niet is overschreden

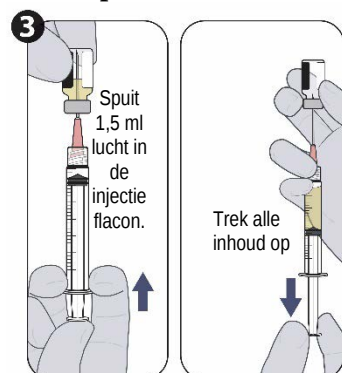
Klaarmaken van de injectieflacon



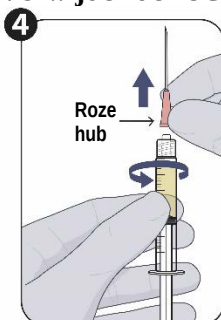
Bevestig de 18G-optreksnaald op de spuit



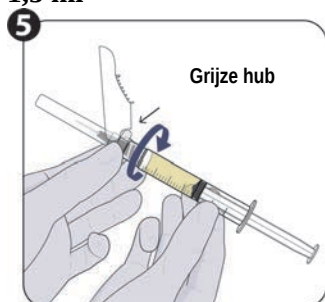
Vul de spuit



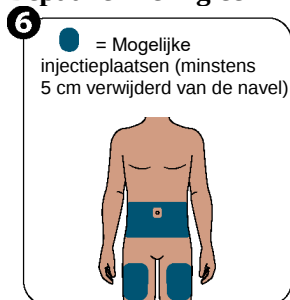
Verwijder de 18G-optreksnaald van de spuit



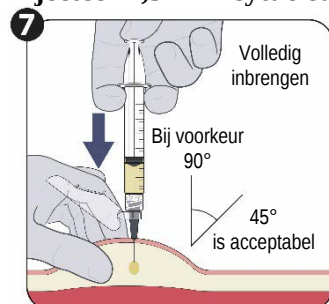
Bevestig een injectienaald van 22G op de injectiespuit, verwijder de luchtballen en stel in tot 1,5 ml



Bepaal en reinig een injectieplaats



Injecteer 1,5 ml Yeytuo subcutaan



Dien de 2e injectie toe



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKETTEN OP FLES EN DOOS (FILMOMHULDE TABLET)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yeytuo 300 mg filmomhulde tabletten
lenacapavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat lenacapavirnatrium overeenkomend met 300 mg lenacapavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

4 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1976/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Yeytuo [alleen doos]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk [alleen doos]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN
[Alleen doos]

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Yeytuo 464 mg oplossing voor injectie lenacapavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige..

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Yeytuo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u dit middel toegediend krijgt?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Yeytuo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Yeytuo bevat de werkzame stof lenacapavir. Dit is een geneesmiddel tegen retrovirussen dat lang werkt. Het staat bekend als een capsideremmer. Lenacapavir, de werkzame stof in Yeytuo, bindt aan eiwitten in de buitenlaag van het hiv-1-virus. Zo zorgt het ervoor dat het virus zich niet kan vermenigvuldigen en verspreiden.

Yeytuo wordt gebruikt om **hiv-1-infecties te voorkomen bij (jong)volwassenen** die minimaal 35 kg wegen en die een verhoogd risico lopen om hiv-1 te krijgen. Dit heet *pre-expositie profylaxe (PrEP)*. Het middel moet samen worden gebruikt met veilige seksmethoden.

2. Wat u moet weten voordat u dit middel toegediend krijgt?

U mag Yeytuo niet krijgen

- Als u **allergisch** bent voor lenacapavir of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
 - Als u **niet weet of u hiv heeft**. U moet een test ondergaan om er zeker van te zijn dat u geen hiv heeft voordat u begint met de behandeling met Yeytuo. Yeytuo kan hiv alleen voorkomen als u dit nog niet heeft.
 - U gebruikt op dit moment een van de volgende geneesmiddelen:
 - **rifampicine**, gebruikt om sommige bacteriële infecties te behandelen, zoals tuberculose
 - **carbamazepine, fenytoïne**, gebruikt om insulten (epileptische aanvallen) te voorkomen
 - **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen
- Als u denkt dat een van deze situaties op u van toepassing is, **mag u Yeytuo niet krijgen. Vertel het direct aan uw arts of verpleegkundige.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- **Alleen Yeytuo gebruiken kan mogelijk niet voorkomen dat u hiv krijgt. Neem extra maatregelen om ervoor te zorgen dat u geen hiv krijgt, terwijl u Yeytuo gebruikt.**
 - Zorg dat u altijd veilige seks heeft. Gebruik condooms om contact met sperma, vaginaal vocht of bloed te verminderen.
 - Zorg dat u geen naalden of andere injectie- of drugsspullen deelt of hergebruikt.
 - Laat u testen op andere seksueel overdraagbare aandoeningen zoals syfilis en gonorroe. Als u deze infecties heeft kunt u makkelijker worden geïnfecteerd met hiv.
 - **Onderga een hiv-test** wanneer uw dokter of verpleegkundige zegt dat u dit moet doen. U moet getest worden voordat u begint met Yeytuo en voor elke injectie om er zeker van te zijn dat u geen hiv heeft terwijl u dit geneesmiddel krijgt.
 - **Kom naar alle afspraken** om uw Yeytuo-injecties op tijd te ontvangen. Overleg met uw arts of verpleegkundige als u wilt stoppen met de injecties: stoppen kan uw risico op hiv vergroten. Als u stopt of als u een geplande injectie mist, dan moet u misschien andere medicijnen of voorzorgsmaatregelen nemen. Dit verkleint het risico op hiv en verkleint de kans dat het virus niet meer gevoelig is voor het geneesmiddel.
 - **Neem direct contact op met uw arts of verpleegkundige** als u denkt dat u bent geïnfecteerd met hiv. Ze doen dan mogelijk meer tests om na te gaan of u geen hiv heeft.
 - Als u een griepachtige ziekte krijgt, kan dit betekenen dat u kortgeleden bent geïnfecteerd met hiv. Dit kunnen tekenen van een hiv-infectie zijn:
 - Moe zijn
 - koorts
 - gewrichts- of spierpijn
 - hoofdpijn
 - overgeven of diarree
 - huiduitslag
 - nachtelijk zweten
 - vergrote lymfeklieren in de nek of lies
- **Vertel uw arts of verpleegkundige over elke griepachtige ziekte.** Doe dit in de maand voordat u begint met Yeytuo, of op enig moment wanneer u Yeytuo gebruikt.

Praat met uw arts of verpleegkundige als u meer vragen heeft over het voorkomen van hiv.

- **De Yeytuo-injectie is een langwerkend geneesmiddel**
Als u stopt met de Yeytuo-injecties, kan lenacapavir (de actieve stof in Yeytuo) na de laatste injectie nog een jaar of langer in uw lichaam blijven. **Maar de hoeveelheid geneesmiddel in uw lichaam kan te laag zijn om u te beschermen tegen hiv.**
 - **Reacties op de plaats waar Yeytuo wordt geïnjecteerd**
- Er kan een harde bult of knobbel ontstaan op de plaats van de injectie. In sommige gevallen bleven zulke knobbels meer dan een jaar aanwezig. Het is ook mogelijk dat ze niet verdwijnen. Waarschuw uw arts als de bult of knobbel op het moment van de volgende injectie niet is verdwenen. Voor meer informatie, zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan personen die minder dan 35 kg wegen. Het middel is niet onderzocht bij deze personen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Yeytuo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, verpleegkundige of apotheker. Wisselwerkingen van Yeytuo met andere geneesmiddelen zijn mogelijk. Hierdoor kan het zijn dat Yeytuo of andere geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen mogelijke bijwerkingen erger worden. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts of verpleegkundige uw dosis moet aanpassen of de bloedspiegels wil controleren.

Geneesmiddelen die u nooit samen met Yeytuo mag gebruiken:

- **rifampicine**, gebruikt om sommige bacteriële infecties te behandelen, zoals tuberculose
- **carbamazepine, fenytoïne**, gebruikt om insulten (epileptische aanvallen) te voorkomen
- **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen

→ Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, **mag u geen injectie van Yeytuo krijgen. Vertel het direct aan uw arts of verpleegkundige.**

Neem vooral contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende middelen gebruikt:

- medicijnen om sommige bacteriële infecties te behandelen, zoals tuberculose, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - rifabutine of rifapentine
- anticonvulsiva, gebruikt om epilepsie te behandelen en om insulten te voorkomen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - oxcarbazepine of fenobarbital
- geneesmiddelen om migraine te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - dihydro-ergotamine of ergotamine
- geneesmiddelen om impotentie en pulmonale hypertensie (verhoogde bloeddruk van de longslagaderen) te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - sildenafil of tadalafil
- een geneesmiddel om erectiestoornissen te behandelen, dat de volgende stof bevat:
 - vardenafil
- corticosteroiden (ook wel “steroiden” genoemd), via de mond ingenomen of via injectie toegediend, gebruikt om allergieën, inflammatoire darmziekte en andere ziekten waarbij ontstekingen in uw lichaam optreden te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - dexamethason of hydrocortison/cortison
- geneesmiddelen gebruikt voor het verlagen van cholesterol, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - lovastatine of simvastatine
- antiaritmica gebruikt om hartproblemen te behandelen, die de volgende stof bevat:
 - digoxine
- geneesmiddelen om u te helpen slapen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - midazolam of triazolam.
- antistollingsmiddelen, gebruikt om bloedpropen te behandelen en te voorkomen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - rivaroxaban, dabigatran of edoxaban

→ **Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van deze geneesmiddelen gebruikt of als u tijdens de behandeling met Yeytuo een van deze geneesmiddelen gaat gebruiken. Stop niet met uw behandeling zonder met uw arts of verpleegkundige te praten.**

Yeytuo is een langwerkend geneesmiddel. Als u na overleg met uw arts of verpleegkundige besluit met dit geneesmiddel te stoppen, moet u weten dat kleine hoeveelheden lenacapavir nog vele maanden

na uw laatste injectie in uw lichaam aanwezig kunnen blijven. Sommige andere geneesmiddelen kunnen beïnvloed worden door de kleine hoeveelheden lenacapavir in uw lichaam als u ze gaat gebruiken binnen 9 maanden na uw laatste injectie met Yeytuo. U moet met uw arts of verpleegkundige overleggen of u dit soort geneesmiddelen veilig kunt gebruiken nadat u stopt met de behandeling met Yeytuo.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan aan uw arts of verpleegkundige of dit mag.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Yeytuo heeft naar verwachting geen invloed op hoe goed u kunt autorijden of hoe goed u machines kunt bedienen.

Yeytuo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

U moet een negatieve hiv-test hebben voordat u begint met Yeytuo en voor elke injectie.

U neemt tabletten in via de mond en uw arts of verpleegkundige geeft u onderhuidse (subcutane) injecties wanneer u begint met het gebruik van Yeytuo. Daarna ontvangt u elke 6 maanden injecties.

Dag 1:

- **2 tabletten** die worden ingenomen via de mond. De tabletten kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel.
- **2 injecties**, gezet door uw arts of verpleegkundige. De twee injecties worden op hetzelfde moment gezet, ten minste 5 cm uit elkaar. Ze kunnen worden gezet in uw buik (abdomen) of dij.

Dag 2:

- **2 tabletten** die worden ingenomen via de mond, zoals hierboven.

Elke 6 maanden:

- **2 injecties**, gezet door uw arts of verpleegkundige, zoals hierboven.

Als u moeite heeft met het doorslikken van de tablet in zijn geheel, dan kunt u deze doormidden breken. Neem beide helften na elkaar, zodat u de volledige dosis inneemt. Bewaar de gebroken tablet niet.

Het is belangrijk dat u elke 6 maanden (26 weken) uw geplande afspraken nakomt om uw Yeytuo-injecties te ontvangen. Zo blijft u beschermd tegen infectie met hiv.

- Plan uw afspraak met uw arts of verpleegkundige om ervoor te zorgen dat u uw volgende injecties op tijd ontvangt.
- U moet uw volgende injecties ontvangen binnen 28 weken na uw laatste injectie.

Als u meer Yeytuo-injectie krijgt dan voorgeschreven

Uw arts of een verpleegkundige dient u dit geneesmiddel toe. Het is dus onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt. Als u zich zorgen maakt, bespreek dat dan met uw arts of verpleegkundige.

Als u een afspraak voor injectie met Yeytuo mist

- Als u denkt dat u niet naar een afspraak voor uw injecties kunt komen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige om de mogelijkheden te bespreken. Als u een geplande afspraak moet verzetten naar een later moment, dan kunt u tijdelijk Yeytuo-tabletten innemen.
- **Gebruik Yeytuo-tabletten als u een injectie-afspraak moet verzetten naar een later moment**
 - **Neem elke 7 dagen één tablet in via de mond totdat uw injecties kunnen worden hervat.** De tabletten kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel.
 - Het is belangrijk dat u Yeytuo gebruikt zoals uw arts of verpleegkundige dat adviseert.

Als u het innemen van tabletten overslaat of moet overgeven, lees dan de bijsluiter van de Yeytuo-tabletten om te zien wat u moet doen.

Stop niet met de Yeytuo-injecties zonder met uw arts of verpleegkundige te overleggen

Zet de behandeling met Yeytuo-injecties voort zo lang als uw arts of verpleegkundige u dat adviseert. Stop de behandeling niet, tenzij uw arts of verpleegkundige dat beter vindt. Als u Yeytuo-injecties of -tabletten overslaat, loopt u een groter risico op het krijgen van hiv.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- **Reacties op de plaats waar Yeytuo wordt geïnjecteerd**
Klachten kunnen zijn:
 - een harde plek of bult, die er langer over kan doen om te verdwijnen dan andere reacties op de plaats van de injectie, of die mogelijk niet verdwijnt
 - pijn en ongemak
 - ontstekingsreactie zoals roodheid, jeuk en zwelling
 - open zweer op de huid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de injectieflacon en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is lenacapavir. Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 463,5 mg lenacapavir.

De andere stoffen in dit middel zijn

Macrogol (E1521), water voor injecties.

Hoe ziet Yeytuo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Yeytuo-oplossing voor injectie (injectie) is een heldere, geelbruine oplossing zonder zichtbare deeltjes. Yeytuo wordt geleverd in twee glazen injectieflacons met elk 1,5 ml oplossing voor injectie. Deze injectieflacons maken deel uit van een injectiekit die ook 2 optreknaalden bevat (zodat uw arts of verpleegkundige Yeytuo uit de injectieflacon kan halen), 2 wegwerpspuiten en 2 injectienaalden.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Ierland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM-JJJJ.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Instructies voor gebruik - Yeytuo 464 mg oplossing voor injectie

Elke verpakking bevat

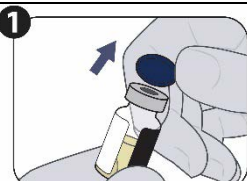
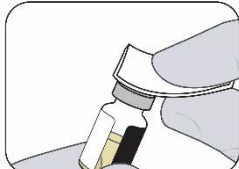
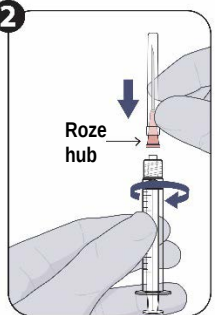
2 x injectieflacons	
2 x injectiespuiten	
2x optreknaalden van 18G, 40 mm	
2x injectienaalden van 22G, 13 mm	

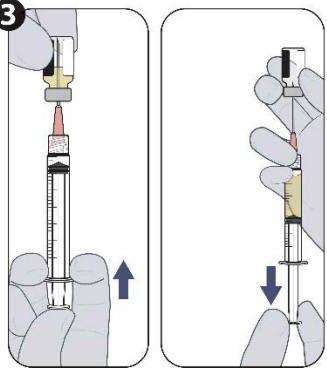
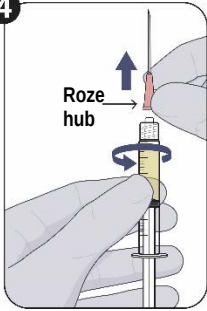
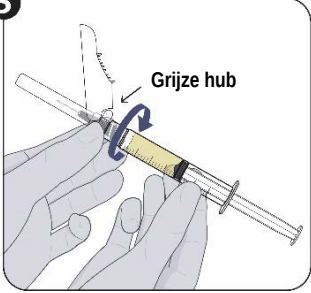
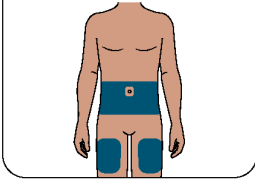
Alle onderdelen zijn bedoeld voor eenmalig gebruik.

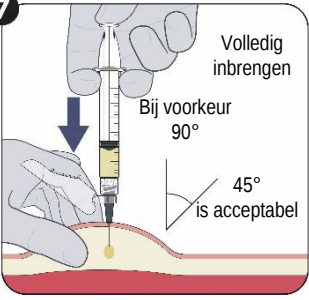
Voor een volledige dosis zijn **twee injecties van 1,5 ml** nodig. 18G-naald is **alleen voor het optrekken**.

Verzekert u ervan dat:

- de injectieflacon een **geelbruine oplossing zonder deeltjes** bevat
- de inhoud **niet is beschadigd**
- **de uiterste houdbaarheidsdatum** van het product niet is overschreden

1. Klaarmaken van de injectieflacon	
 	Verwijder de dop.
	Reinig de stop van de injectieflacon met een alcoholdoekje.
2. Bevestig de 18G-optreknaald op de spuit	
	

3. Vul de spuit 	• Spuit 1,5 ml lucht in de injectieflacon. • Trek alle inhoud op.
4. Verwijder de 18G-optreksnaal van de spuit  Roze hub	
5. Bevestig een injectienaald van 22G op de injectiespuit, verwijder de luchtballen en stel in tot 1,5 ml  Grijze hub	
6. Bepaal en reinig een injectieplaats ● Mogelijke injectieplaatsen (minstens 5 cm verwijderd van de navel) 	Mogelijke injectieplaatsen (minstens 5 cm verwijderd van de navel)

7. Injecteer 1,5 ml Yeytuo subcutaan 7  Volledig inbrengen Bij voorkeur 90° 45° is acceptabel	
8. Dien de 2e injectie toe 8  Herhaal deze stappen voor het toedienen van de 2e injectie minstens 5 cm bij de eerste injectieplaats vandaan	

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Yeytuo 300 mg filmomhulde tabletten lenacapavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Yeytuo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Yeytuo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Yeytuo bevat de werkzame stof lenacapavir. Dit is een geneesmiddel tegen retrovirussen dat lang werkt. Het staat bekend als een capsideremmer. Lenacapavir, de werkzame stof in Yeytuo, bindt aan eiwitten in de buitenlaag van het hiv-1-virus. Zo zorgt het ervoor dat het virus zich niet kan vermenigvuldigen en verspreiden.

Yeytuo wordt gebruikt om **hiv-1-infecties te voorkomen bij (jong)volwassenen** die minimaal 35 kg wegen en die een verhoogd risico lopen om hiv-1 te krijgen. Dit heet *pre-expositie profylaxe (PrEP)*. Het middel moet samen worden gebruikt met veilige seksmethoden.

Uw arts zal u adviseren om Yeytuo-tabletten in te nemen wanneer u voor de eerste keer Yeytuo-injecties krijgt.

Als u Yeytuo-injecties krijgt, maar de geplande Yeytuo-injecties moet overslaan, dan kunt u Yeytuo-tabletten innemen totdat u de injecties weer kunt ontvangen (zie rubriek 3).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u **allergisch** bent voor lenacapavir of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u **niet weet of u hiv heeft. U moet een test ondergaan** om er zeker van te zijn dat u geen hiv heeft voordat u begint met de behandeling met Yeytuo. Yeytuo kan hiv alleen voorkomen als u dit nog niet heeft.
- U gebruikt op dit moment een van de volgende geneesmiddelen:
 - **rifampicine**, gebruikt om sommige bacteriële infecties te behandelen, zoals tuberculose
 - **carbamazepine, fenytoïne**, gebruikt om insulsten (epileptische aanvallen) te voorkomen
 - **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen

→ Als u denkt dat een van deze situaties op u van toepassing is, **mag u Yeytuo niet gebruiken. Vertel het direct aan uw arts of verpleegkundige.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- **Alleen Yeytuo gebruiken kan mogelijk niet voorkomen dat u hiv krijgt. Neem extra maatregelen om ervoor te zorgen dat u geen hiv krijgt, terwijl u Yeytuo gebruikt.**
 - Zorg dat u altijd veilige seks heeft. Gebruik condooms om contact met sperma, vaginaal vocht of bloed te verminderen.
 - Zorg dat u geen naalden of andere injectie- of drugspullen deelt of hergebruikt.
 - Laat u testen op andere seksueel overdraagbare aandoeningen zoals syfilis en gonorrroe. Als u deze infecties heeft kunt u makkelijker worden geïnfecteerd met hiv.
- **Onderga een hiv-test** wanneer uw dokter of verpleegkundige zegt dat u dit moet doen. U moet getest worden voordat u begint met Yeytuo en voor elke injectie om er zeker van te zijn dat u geen hiv heeft terwijl u dit geneesmiddel krijgt.
- **Kom naar alle afspraken** om uw Yeytuo-injecties op tijd te ontvangen. Overleg met uw arts of verpleegkundige als u wilt stoppen met de injecties: stoppen kan uw risico op hiv vergroten. Als u stopt of als u een geplande injectie mist, dan moet u misschien andere medicijnen of voorzorgsmaatregelen nemen. Dit verkleint het risico op hiv en verkleint de kans dat het virus niet meer gevoelig is voor het geneesmiddel.
- **Neem direct contact op met uw arts of verpleegkundige** als u denkt dat u bent geïnfecteerd met hiv . Ze doen dan mogelijk meer tests om na te gaan of u geen hiv heeft.
- Als u een griepachtige ziekte krijgt, kan dit betekenen dat u kortgeleden bent geïnfecteerd met hiv. Dit kunnen tekenen van een hiv-infectie zijn:
 - moe zijn
 - koorts
 - gewrichts- of spierpijn
 - hoofdpijn
 - overgeven of diarree
 - huiduitslag
 - nachtelijk zweten
 - vergrote lymfeklieren in de nek of lies

→ **Vertel uw arts of verpleegkundige over elke griepachtige ziekte.** Doe dit in de maand voordat u begint met Yeytuo, of op enig moment wanneer u Yeytuo gebruikt.

Praat met uw arts of verpleegkundige als u meer vragen heeft over het voorkomen van hiv.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan personen die minder dan 35 kg wegen. Het middel is niet onderzocht bij deze personen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Yeytuo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, verpleegkundige of apotheker. Wisselwerkingen van Yeytuo met andere geneesmiddelen zijn mogelijk. Hierdoor kan het zijn dat Yeytuo of andere geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen mogelijke bijwerkingen erger worden. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts of verpleegkundige uw dosis moet aanpassen of de bloedspiegels wil controleren.

Geneesmiddelen die u nooit samen met Yeytuo mag gebruiken:

- **rifampicine**, gebruikt om sommige bacteriële infecties te behandelen, zoals tuberculose
- **carbamazepine, fenytoïne**, gebruikt om insulsten (epileptische aanvallen) te voorkomen
- **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen

→ Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, **neem Yeytuo dan niet in. Vertel het direct aan uw arts of verpleegkundige.**

Neem vooral contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende middelen gebruikt:

- medicijnen om sommige bacteriële infecties te behandelen, zoals tuberculose, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - rifabutine of rifapentine
- anticonvulsiva, gebruikt om epilepsie te behandelen en om insulsten te voorkomen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - oxcarbazepine of fenobarbital
- geneesmiddelen om migraine te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - dihydro-ergotamine of ergotamine
- geneesmiddelen om impotentie en pulmonale hypertensie (verhoogde bloeddruk van de longslagaderen) te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - sildenafil of tadalafil
- een geneesmiddel om erectiestoornissen te behandelen, dat de volgende stof bevat:
 - vardenafil
- corticosteroiden (ook wel “steroiden” genoemd), via de mond ingenomen of via injectie toegediend, gebruikt om allergieën, inflammatoire darmziekte en andere ziekten waarbij ontstekingen in uw lichaam optreden te behandelen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - dexamethason of hydrocortison/cortison
- geneesmiddelen gebruikt voor het verlagen van cholesterol, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - lovastatine of simvastatine
- antiaritmica gebruikt om hartproblemen te behandelen, die de volgende stof bevat:
 - digoxine
- geneesmiddelen om u te helpen slapen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - midazolam of triazolam.
- antistollingsmiddelen, gebruikt om bloedproppen te behandelen en te voorkomen, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - rivaroxaban, dabigatran of edoxaban

→ **Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van deze geneesmiddelen gebruikt** of als u tijdens de behandeling met Yeytuo een van deze geneesmiddelen gaat gebruiken. Stop niet met uw behandeling zonder met uw arts of verpleegkundige te praten.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan aan uw arts of verpleegkundige of dit mag.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Yeytuo heeft naar verwachting geen invloed op hoe goed u kunt autorijden of hoe goed u machines kunt bedienen.

Yeytuo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

U moet een negatieve hiv-test hebben voordat u begint met Yeytuo en voor elke injectie.

U neemt tabletten in via de mond en uw arts of verpleegkundige geeft u onderhuidse (subcutane) injecties wanneer u begint met het gebruik van Yeytuo. Daarna ontvangt u elke 6 maanden injecties.

Dag 1:

- **2 tabletten** die worden ingenomen via de mond. De tabletten kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel.
- **2 injecties**, gezet door uw arts of verpleegkundige. De twee injecties worden op hetzelfde moment gezet, ten minste 5 cm uit elkaar. Ze kunnen worden gezet in uw buik (abdomen) of dij.

Dag 2:

- **2 tabletten** die worden ingenomen via de mond, zoals hierboven.

Elke 6 maanden:

- **2 injecties**, gezet door uw arts of verpleegkundige, zoals hierboven.

Als u moeite heeft met het doorslikken van de tablet in zijn geheel, dan kunt u deze doormidden breken. Neem beide helften na elkaar, zodat u de volledige dosis inneemt. Bewaar de gebroken tablet niet.

Het is belangrijk dat u elke 6 maanden (26 weken) uw geplande afspraken nakomt om uw Yeytuo-injecties te ontvangen. Zo blijft u beschermd tegen infectie met hiv.

- Plan uw afspraak met uw arts of verpleegkundige om ervoor te zorgen dat u uw volgende injecties op tijd ontvangt.
- U moet uw volgende injecties ontvangen binnen 28 weken na uw laatste injectie.

Heeft u te veel van Yeytuo ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor advies. Als u meer dan de geadviseerde dosis Yeytuo inneemt, kunt u een grotere kans op bijwerkingen hebben (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen).

Het is belangrijk dat u geen dosis van Yeytuo-tabletten mist.

Als u vergeet uw tabletten in te nemen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Als u overgeeft binnen 3 uur na het innemen van Yeytuo-tabletten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige en neem nog twee tabletten in. Als u overgeeft meer dan 3 uur na het innemen van Yeytuo, hoeft u tot uw volgende geplande tabletten of injectie geen extra tabletten meer in te nemen.

Als u een afspraak voor injectie met Yeytuo mist

- Als u denkt dat u niet naar een afspraak voor uw injecties kunt komen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige om de mogelijkheden te bespreken. Als u een geplande afspraak moet overslaan, dan kunt u tijdelijk Yeytuo-tabletten innemen.
- **Yeytuo-tabletten gebruiken als u een injectie-afspraak moet overslaan**
 - **Neem elke 7 dagen één tablet in via de mond totdat uw injecties kunnen worden hervat.** De tabletten kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel.
 - Het is belangrijk dat u Yeytuo gebruikt zoals uw arts of verpleegkundige dat adviseert.

Stop niet met Yeytuo zonder met uw arts of verpleegkundige te praten.

Zet de behandeling met Yeytuo voort zo lang als uw arts u dat adviseert. Stop de behandeling niet, tenzij uw arts dat beter vindt. Als u Yeytuo-injecties of -tabletten overslaat, loopt u een groter risico op het krijgen van hiv.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is lenacapavir. Elke tablet bevat lenacapavirnatruium overeenkomend met 300 mg lenacapavir.

De andere stoffen in dit middel zijn

Tabletkern

Mannitol (E421), microkristallijne cellulose (E460), croscarmellose-natrium (E468), copovidon, magnesiumstearaat (E572), poloxameer (zie rubriek 2, *Yeytuo bevat natrium*).

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol (E1521), talk (E553b), geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Yeytuo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Yeytuo filmomhulde tabletten zijn beige, capsulevormige, filmomhulde tabletten met aan de ene kant van de tablet “GSI” en aan de andere kant van de tablet “62L” gegraveerd. Yeytuo wordt geleverd in een fles met 4 tabletten. Elke fles bevat een silicagel droogmiddel dat in de fles bewaard moet worden om uw tabletten te helpen beschermen. Dit silicagel droogmiddel zit in een apart zakje en mag niet worden ingeslikt.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Ierland

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM-JJJJ.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERZOEK OM EEN BESCHERMINGSTERMIJN VAN ÉÉN JAAR VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **beschermingstermijn van één jaar voor het in de handel brengen**

Het CHMP heeft de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld, rekening houdend met de bepalingen van artikel 14, lid 11, van Verordening (EG) nr. 726/2004, en is van mening dat de nieuwe therapeutische indicatie een significant klinisch voordeel biedt in vergelijking tot bestaande therapieën, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.