

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yeytuo 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert endosehetteglass inneholder lenakapavirnatrียม tilsvarende 463,5 mg lenakapavir i 1,5 ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, gul til brun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Yeytuo injeksjonsvæske er indisert i kombinasjon med sikrere samleiepraksis for preeksponeringsprofylakse (PrEP) for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-infeksjon hos voksne og ungdom som har økt risiko for å få hiv-1, og som veier minst 35 kg (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Yeytuo skal foreskrives av helsepersonell med erfaring fra behandling av hiv.

Hver injeksjon skal administreres av helsepersonell.

Alle personer må screenes for hiv-1 før oppstart av behandling med lenakapavir, før hver påfølgende injeksjon og i tillegg etter klinisk behov (se pkt. 4.3 og 4.4). En kombinert antigen/antistoff-test og en hiv-RNA-basert test bør være negativ. Forskrivere rådes til å utføre begge testene, selv om resultatet av den hiv-RNA-baserte testen vil bli tilgjengelig etter oppstart av behandling med lenakapavir. Hvis en kombinert teststrategi med begge testene ikke er tilgjengelig, bør testingen følge lokale retningslinjer.

Før oppstart av behandling med Yeytuo skal helsepersonell identifisere personer for det påkrevde injeksjonsregimet med oppstart og vedlikehold hver 6. måned. Det må gis veiledning om viktigheten av å følge de planlagte doseringene (se pkt. 4.4).

Dosering

Doseringsplanen for voksne og ungdom som veier minst 35 kg, består av en nødvendig oppstartsdose (subkutane injeksjoner og orale tabletter) etterfulgt av en vedlikeholdsdose én gang hver 6. måned (subkutane injeksjoner) (tabell 1).

Orale tabletter kan tas med eller uten mat (se preparatomtale for Yeytuo tabletter).

Tabell 1: Doseringsplan for oppstart og vedlikehold av behandling med lenakapavir

Tid	
Dosering av lenakapavir: oppstart^a	
Dag 1	927 mg subkutan injeksjon (2 x 1,5 ml-injeksjoner ^b) 600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 2	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dosering av lenakapavir: vedlikehold	
Hver 6. måned (26 uker) ^c +/- 2 uker	927 mg subkutan injeksjon (2 x 1,5 ml-injeksjoner ^b)

a En komplett doseringsplan for oppstart, bestående av subkutane injeksjoner og orale tabletter, er nødvendig. Effekten av lenakapavir er fastslått bare med denne doseringsplanen.

b To injeksjoner, med den andre injeksjonen minst 5 centimeter fra den første injeksjonen (se Administrasjonsmåte).

c Fra datoen for forrige injeksjon.

Glemt dose

Forventede forsinkede injeksjoner

Hvis den planlagte 6-måneders injeksjonen i løpet av vedlikeholdsdoseringen forventes å bli forsinket med mer enn 2 uker, kan lenakapavir-tabletter brukes midlertidig som oral vedlikeholdsdose (i opptil 6 måneder om nødvendig) inntil injeksjonene gjenopptas. Oral vedlikeholdsdose bør startes innen 26 til 28 uker fra siste injeksjon. Doseringsplanen er 300 mg (1 tablett) tatt oralt én gang hver 7. dag. Gjenoppta vedlikeholdsdoseringen med injeksjoner innen 7 dager etter siste orale dose (se tabell 1).

Glemte injeksjoner

Hvis det i løpet av vedlikeholdsperioden har gått mer enn 28 uker siden siste injeksjon og lenakapavir-tabletter ikke er tatt som oral vedlikeholdsdose, skal doseringsplanen for oppstart startes på nytt fra dag 1 (se tabell 1).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir hos eldre. Det foreligger begrensede data om bruk av lenakapavir hos personer i alderen 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir hos personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] $\geq$ 15 ml/minutt). Lenakapavir har ikke blitt undersøkt hos personer med terminal nyresykdom (CrCl < 15 ml/minutt eller på nyreerstatningsterapi) (se pkt. 5.2), og derfor skal lenakapavir brukes med forsiktighet hos disse personene.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir hos personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A eller B). Lenakapavir har ikke blitt undersøkt hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2), og lenakapavir skal derfor brukes med forsiktighet hos slike personer.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av lenakapavir hos barn og ungdom som veier mindre enn 35 kg, har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk.

Injeksjoner av lenakapavir skal kun administreres subkutant i abdomen eller lår (to injeksjoner, med den andre injeksjonen minst 5 centimeter fra den første injeksjonen) av helsepersonell (se pkt. 6.6). Skal IKKE administreres intradermalt (se pkt. 4.4).

For instruksjoner om tilberedning og administrering, se «Bruksanvisning» i pakningsvedlegget. «Bruksanvisning» er også tilgjengelig som et kort i injeksjonssettet.

Etter injeksjon av lenakapavir dannes det et subkutant legemiddeldepot der lenakapavir frisettes sakte fra administrasjonsstedet. Hos noen personer kan dette føre til en nodul på injeksjonsstedet (se pkt. 4.8 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Brukes hos personer med ukjent hiv-1-status (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering med sterke induktorer av CYP3A, P-gp og UGT1A1, som:

- antimykobakterielle midler: rifampicin
- antikonvulsiva: karbamazepin, fenytoin
- plantebaserte legemidler: johannesurt (*Hypericum perforatum*)

(se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forebyggende strategi

Yeytuo skal kun brukes til å forebygge hiv-1-smitte hos personer som er bekreftet å være hiv-negative. Hiv-1-negativ status skal bekreftes før oppstart av behandling med lenakapavir. Personer bør testes på nytt for hiv-1 før hver påfølgende injeksjon av lenakapavir, og i tillegg når det er klinisk hensiktsmessig.

Hvis nylige (< 1 måned) eksponeringer for hiv-1 mistenkes eller kliniske symptomer som samsvarer med akutt hiv-1-infeksjon er til stede, bør hiv-1-status bekreftes på nytt.

Yeytuo skal brukes til å forebygge hiv-1-smitte som en del av en strategi for å redusere risikoen for kjønnssykdommer. Personer skal identifiseres som er egnet for det påkrevde injeksjonsregimet med oppstart og vedlikehold hver 6. måned. Hvis det påkrevde injeksjonsregimet med oppstart og vedlikehold (se pkt. 4.2) ikke følges, kan det føre til hiv-1-smitte. Personer skal gis råd og støttes til å etterleve administrasjonsplanen for lenakapavir, om bruk av andre tiltak for å forebygge kjønnssykdommer og om viktigheten av å teste seg for hiv-1 og andre kjønnssykdommer.

Gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner i lenakapavir som er forbundet med signifikant antiviral aktivitet, ble nådd innen dag 2 av den påkrevde oppstartdoseringsintervallet og ble opprettholdt gjennom doseringsintervallet på 26 uker (se pkt. 5.2). Det nøyaktige tidsrommet fra oppstart av lenakapavir hiv-1 PrEP til maksimal beskyttelse mot hiv-1-infeksjon, er ikke kjent.

Risiko for resistens

Det er ikke sikkert lenakapavir alltid forebygger hiv-1-infeksjon effektivt (se pkt. 5.1). Det er en risiko for å utvikle resistens mot lenakapavir hvis en person får hiv-1 enten før eller ved bruk av Yeytuo, eller etter seponering av Yeytuo. For å minimere denne risikoen er det viktig å bekrefte hiv-1-negativ status før hver påfølgende injeksjon, og i tillegg når det er klinisk hensiktsmessig. Yeytuo alene utgjør ikke et komplett regime for hiv-1-behandling, og det har oppstått mutasjoner hos noen personer med uoppdaget hiv-1-infeksjon som bare tok Yeytuo. Personer som er bekreftet å ha hiv-1, må umiddelbart starte et komplett hiv-1-behandlingsregime for å redusere risikoen for å utvikle resistens.

Langtidsvirkende egenskaper

Restkonsentrasjoner av lenakapavir kan forbli i systemisk sirkulasjon hos personer i lengre perioder (opptil 12 måneder eller lenger).

Disse konsentrasjonene kan påvirke eksponeringer for andre legemidler (dvs. sensitive CYP3A- og/eller P-gp-substrater) som igangsettes innen 9 måneder etter siste subkutane dose av lenakapavir (se pkt. 4.5).

Hvis lenakapavir seponeres og det er klinisk hensiktsmessig å fortsette med PrEP, bør alternative former for PrEP vurderes og startes innen 28 uker etter siste injeksjon av lenakapavir.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet ved uriktig administrering

Uriktig administrering (intradermal injeksjon) har vært forbundet med alvorlige reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert nekrose og sår. Injeksjoner av Yeytuo skal kun administreres subkutant (se pkt. 4.2).

Noduler og indurasjoner på injeksjonsstedet som opphører langsomt eller vedvarer

Administrering av Yeytuo kan føre til lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, blant annet noduler og indurasjoner. Helsepersonell skal informere pasienter om at det kan ta lengre tid før noduler og indurasjoner på injeksjonsstedet opphører enn andre reaksjoner på injeksjonsstedet, og det kan hende de ikke opphører (se pkt. 4.8). Mekanismen som gir vedvarende noduler på injeksjonsstedet hos noen deltakere er ikke fullstendig kjent, men kan være relatert til tilstedeværelsen av det subkutane legemiddeldepotet og en tilhørende fremmedlegemerespons på injeksjonsstedet. Reaksjoner på injeksjonsstedet som ikke opphører, skal være underlagt klinisk overvåkning.

Samtidig administrering av andre legemidler

Samtidig administrering med legemidler som er moderate induktorer av CYP3A og P-gp, er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med legemidler som er sterke hemmere av både CYP3A, P-gp og UGT1A1 (dvs. alle 3 metabolismeveier), er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver injeksjon, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til lenakapavir

Lenakapavir er et substrat av CYP3A, P-gp og UGT1A1. Sterke induktorer av CYP3A, P-gp og UGT1A1 kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir signifikant, noe som kan føre til redusert effekt av lenakapavir. Samtidig administrering av lenakapavir med sterke induktorer av CYP3A, P-gp og UGT1A1, er kontraindisert (se pkt. 4.3). Moderate induktorer av CYP3A og P-gp kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir. Samtidig administrering av lenakapavir med moderate induktorer av CYP3A og P-gp, anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Sterke hemmere av både CYP3A, P-gp og UGT1A1 (dvs. alle 3 metabolismeveier) kan øke plasmakonsentrasjonen av lenakapavir signifikant. Derfor anbefales ikke samtidig administrering (se pkt. 4.4).

Sterke CYP3A4-hemmere alene eller sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp resulterer ikke i en klinisk relevant økning i eksponering for lenakapavir.

Effekt av lenakapavir på farmakokinetikken til andre legemidler

Lenakapavir er en moderat hemmer av CYP3A og en P-gp-hemmer. Forsiktighet er tilrådelig dersom lenakapavir administreres samtidig med et følsomt CYP3A- og/eller P-gp-substrat med smal terapeutisk indeks. Lenakapavir er ikke en klinisk relevant hemmer av BCRP, og hemmer ikke OATP.

Kliniske data om legemiddelinteraksjoner der lenakapavir blir påvirket av andre legemidler, er basert på studier med oral lenakapavir. Kliniske data om legemiddelinteraksjoner for subkutan lenakapavir er ikke tilgjengelig.

Tabell 2: Interaksjoner mellom Yeytuo og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Yeytuo
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg én gang daglig) (sterk induktor av CYP3A, og induktor av P-gp og UGT)	Lenakapavir: AUC: ↓ 84 % C _{max} : ↓ 55 %	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Interaksjon er ikke undersøkt. Samtidig administrasjon av rifabutin eller rifapentin kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir.	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.4).
ANTIKNVULSIVA		
Karbamazepin Fenytoin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Okskarbazepin Fenobarbital	Samtidig administrering av karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin med lenakapavir kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir.	Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4). Alternative antikonvulsiva skal vurderes.
PLANTEBASERTE LEGEMIDLER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaksjonen er ikke undersøkt. Samtidig administrering av Johannesurt kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir.	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Yeytuo
ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER		
Atazanavir/kobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg én gang daglig) (sterk CYP3A-hemmer og en hemmer av UGT1A1 og P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samtidig administrering av lenakapavir og sterke hemmere av CYP3A, P-gp og UGT1A1 anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg én gang daglig) (moderat induktor av CYP3A og en induktor av P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Kobicistat ^{b,c,d} (150 mg én gang daglig) (sterk hemmer av CYP3A og en hemmer av P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir.
Darunavir/kobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg én gang daglig) (sterk hemmer av CYP3A og en hemmer og induktor av P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Tenofovirafenamid ^{c,e} (25 mg) (substrat av P-gp)	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av tenofovirafenamid.
ERGOTDERIVATER		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Forsiktighet er tilrådelig når dihydroergotamin eller ergotamin administreres samtidig med lenakapavir.
FOSFODIESTERASE-5 (PDE-5)-HEMMERE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av PDE-5-hemmere kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Bruk av PDE-5-hemmere mot pulmonal arteriell hypertensjon: Samtidig administrering med tadalafil anbefales ikke. Bruk av PDE-5-hemmere mot erektil dysfunksjon: Sildenafil: En startdose på 25 mg anbefales. Vardenafil: Ikke mer enn 5 mg i en 24-timers periode. Tadalafil: • For bruk ved behov: ikke mer enn 10 mg hver 72. time • For bruk én gang daglig: dosen skal ikke overskride 2,5 mg

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Yeytuo
KORTIKOSTEROIDER (systemisk)		
Deksametason Hydrokortison/kortison	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir. Plasmakonsentrasjonen av lenakapavir kan være redusert ved samtidig administrering med systemisk deksametason.	Samtidig administrering av lenakapavir med kortikosteroider med eksponering som økes signifikant av CYP3A-hemmere, kan øke risikoen for Cushings syndrom og binyresuppresjon. Start med den laveste startdosen og titrer forsiktig under overvåking for sikkerhet. Forsiktighet er tilrådelig når systemisk deksametason administreres samtidig med lenakapavir, spesielt ved langsiktig bruk. Alternative kortikosteroider skal vurderes.
HMG-CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin Simvastatin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Start lovastatin og simvastatin med den laveste startdosen og titrer forsiktig under overvåking for sikkerhet (f.eks. myopati).
Atorvastatin		Det er ikke nødvendig med dosejustering av atorvastatin.
Pitavastatin ^{c,e} (2 mg enkeltdose; samtidig eller 3 dager etter lenakapavir) (substrat av OATP)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av pitavastatin og rosuvastatin.
Rosuvastatin ^{c,e} (5 mg enkeltdose) (substrat av BCRP og OATP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	
ANTIARYTMIKA		
Digoksin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av digoksin kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Forsiktighet er tilrådelig, og overvåking av terapeutisk konsentrasjon av digoksin anbefales.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg enkeltdose; oral; samtidig administrering) (substrat av CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroksymidazolamg: AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Forsiktighet er tilrådelig når midazolam eller triazolam administreres samtidig med lenakapavir.
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg enkeltdose; oral; 1 dag etter lenakapavir) (substrat av CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroksymidazolamg: AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med Yeytuo
Triazolam	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av triazolam kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	
ANTIKOAGULANTIA		
Direkte orale antikoagulantia (DOAC-er) Rivaroksaban Dabigatran Edoxaban	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av DOAC kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	På grunn av potensiell blødningsrisiko kan det være nødvendig med dosejustering av DOAC. Se preparatomtalen for DOAC for mer informasjon om bruk i kombinasjon med moderate CYP3A-hemmere og/eller P-gp-hemmere.
ANTIFUNGALE MIDLER		
Vorikonazol ^{a,b,h} (400 mg to ganger daglig/200 mg to ganger daglig) (Sterk CYP3A-hemmer)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir.
Itrakonazol Ketokonazol	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av lenakapavir kan være økt når administrert samtidig med itraconazol eller ketokonazol.	
H2-RESEPTORANTAGONISTER		
Famotidin ^{a,b} (40 mg en gang daglig, 2 timer før lenakapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av famotidin.
ORALE ELLER LANGTIDSVIRKENDE PREVENSJONSMIDLER		
Langtidsvirkende prevensjonsmidler: Medroksyprogesteronacetat Etonogestrel Noretisteronenantat	Observerte data indikerer ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen av langtidsvirkende prevensjonsmidler.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av orale eller langtidsvirkende prevensjonsmidler.
Orale prevensjonsmidler: Etinyløstradiol Progestiner	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av orale prevensjonsmidler kan være økt ved samtidig administrering med lenakapavir.	
KJØNNSEBEKREFTENDE HORMONER (feminisering eller maskulinisering)		
Østradiol Testosteron	Observerte data indikerer ingenklinisk relevante endringer i eksponeringen av østradiol og testosteron.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av disse kjønnsbekreftende hormonene.
Antiandrogener Progestogen	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	

a Fastende.

b Denne studien ble utført med lenakapavir 300 mg enkeltdose administrert oralt.

c Etter måltid.

- d Disse antiretrovirale legemidlene brukes til å påvise de refererte enzymene/transportørene og skal ikke administreres samtidig med lenakapavir for PrEP.
- e Denne studien ble utført med lenakapavir 600 mg enkeltdose etterfulgt av et oppstartsregime på 600 mg to ganger daglig i 2 dager; 600 mg enkeltdoser med lenakapavir ble administrert oralt med hvert samtidig administrerte legemiddel.
- f Tenofovirafenenamid omdannes til tenofovir *in vivo*.
- g Aktiv hovedmetabolitt av midazolam.
- h Denne studien ble utført med vorikonazol 400 mg oppstartsdose to ganger daglig i én dag etterfulgt av 200 mg vedlikeholdsdose to ganger daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile personer

Fertile personerr bør informeres om de langtidsvirkende egenskapene til lenakapavir injeksjonsvæske.

Hvis en person planlegger en graviditet, bør nytten og risikoen ved å starte eller fortsette behandling med Yeytuo under graviditet drøftes.

Graviditet

Det er begrenset mengde data (130 fødselsutfall) om bruk av lenakapavir hos gravide kvinner. Frekvensen av uønskede graviditetsutfall hos deltakere som fikk Yeytuo, var lignende de rapporterte bakgrunnsfrekvensene.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Yeytuo kan vurderes under graviditet hvis den forventede nytten veier tyngre enn den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Lenakapavir går over i morsmelk hos mennesker. Lenakapavir ble påvist ved lave nivåer hos spedbarn som ble ammet av personer som ble gravide mens de fikk Yeytuo (se pkt. 5.2). Det er utilstrekkelig informasjon om effekten av lenakapavir hos nyfødte/spedbarn.

Yeytuo kan vurderes under amming dersom den forventede fordelene oppveier den potensielle risikoen for barnet.

Fertilitet

Det er ingen data vedrørende effektene av lenakapavir på mannlig eller kvinnelig fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen effekter av lenakapavir på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Yeytuo forventes å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen i PURPOSE 1 og PURPOSE 2 var reaksjoner på injeksjonsstedet (henholdsvis 71 % og 85 %).

Bivirkningstabell

Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Bivirkningstabell

Frekvens ^a	Bivirkning
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Svært vanlige	reaksjoner på injeksjonsstedet ^b

a Frekvens basert på alle bivirkninger i PURPOSE 1 og PURPOSE 2 (se pkt. 5.1) som utprøveren tilskriver lenakapavir (eller prosedyren).

b Inkluderer nodul på injeksjonsstedet, smerte, indurasjon, erytem, hevelse, kløe, blodutredelser, varme, misfarging, ødem, sår, hematom, blødning og ubehag.

Beskrivelse av injeksjonsrelaterte bivirkninger

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet

PURPOSE 1

I PURPOSE 1 opplevde 71 % av deltakerne som fikk lenakapavir, lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, sammenlignet med 38 % av deltakerne som fikk placebo-injeksjoner (og emtricitabin/tenofoviralafenamid [FTC/TAF] eller emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat [FTC/TDF]). De fleste deltakerne som fikk lenakapavir, hadde mild (grad 1, 50 %) eller moderat (grad 2, 21 %) alvorlighetsgrad av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet av grad 3 ble rapportert hos 4 (0,2 %) deltakere og inkluderte sår og nodul. Lenakapavir ble seponert på grunn av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet hos 4 (0,2 %) deltakere.

Noduler: Nodul på injeksjonsstedet ble rapportert hos 66 % av deltakerne som fikk lenakapavir, og opphørte saktere enn andre lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Median varighet av noduler var 274 (180, 407) dager. Av hendelsene med nodul på injeksjonsstedet forbundet med injeksjoner av lenakapavir på dag 1, hadde 70 % opphørt innen en median tid på 276 dager.

Andre lokale reaksjoner på injeksjonsstedet: De andre lokale reaksjonene på injeksjonsstedet som ble rapportert hos mer enn 2 % av deltakerne som fikk lenakapavir, var smerte (34 %), hevelse (5 %), indurasjon (4 %) og kløe (3 %). Median varighet av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, unntatt noduler og indurasjoner, var 9 (4 til 30) dager.

PURPOSE 2

I PURPOSE 2 opplevde 85 % av deltakerne som fikk lenakapavir, lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, sammenlignet med 70 % av deltakerne som fikk placebo-injeksjoner (og FTC/TDF). De fleste deltakerne hadde mild (grad 1, 66 %) eller moderat (grad 2, 18 %) alvorlighetsgrad av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet av grad 3 ble rapportert hos 14 (0,6 %) deltakere, og inkluderte sår, smerte, erytem, ødem og dermatitt. Lenakapavir ble seponert på grunn av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet hos 26 (1,2 %) deltakere.

Noduler: Nodul på injeksjonsstedet ble rapportert hos 65 % av deltakerne og opphørte saktere enn andre lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Median varighet av noduler var 239 (163, 362) dager. Av hendelsene med nodul på injeksjonsstedet forbundet med injeksjoner av lenakapavir på dag 1, hadde 70 % opphørt innen en median tid på 269 dager.

Andre lokale reaksjoner på injeksjonsstedet: De andre lokale reaksjonene på injeksjonsstedet som ble rapportert hos mer enn 2 % av deltakerne som fikk lenakapavir, var smerte (58 %), erytem (18 %), indurasjon (16 %), hevelse (7 %), kløe (4 %), blodutredelser (3 %) og varme (2 %). Median varighet av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, unntatt noduler og indurasjoner, var 4 (2 til 8) dager.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten av lenakapavir ble evaluert hos 59 ungdommer i alderen 16 til < 18 år og som veide ≥ 35 kg i PURPOSE 1 og PURPOSE 2. Bivirkningene hos ungdom var konsistente med bivirkningene hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering, må personen overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.8). Behandling av overdosering med Yeytuo består av generelle støttetiltak inkludert overvåking av vitale tegn samt observasjon av personens kliniske status. Ettersom lenakapavir er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at det fjernes i signifikant grad ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX31

Virkningsmekanisme

Lenakapavir er en flertrinns, selektiv hemmer av hiv-1-kapsidfunksjonen, som bindes direkte til grensesnittet mellom kapsidprotein (CA)-underenhetene. Lenakapavir hemmer hiv-1-replikering ved å interferere med flere essensielle trinn i virusets livssyklus, inkludert kapsidmediert nukleusopptak av hiv-1 proviralt DNA (ved å blokkere binding av nukleusimportproteiner til kapsid), virussammensetning og -frigjøring (ved å interferere med gag/gag-pol-funksjonen, noe som reduserer produksjonen av CA-underenheter) og kapsidkjerneformasjon (ved å forstyrre frekvensen av kapsidunderenhetsassosiasjon, noe som fører til misdannede kapsider).

Antiviral aktivitet og selektivitet *in vitro*

Den antivirale aktiviteten til lenakapavir i laboratorieisolater og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC-er, primære monocytter/makrofagceller og CD4⁺ T-lymfocytter. Verdiene for EC₅₀ og selektivitet (CC₅₀/EC₅₀) varierte fra henholdsvis 30 til 190 pM og 140 000 til > 1 670 000 for villtype (WT) hiv-1-virus. Proteinjustert EC₉₅ for lenakapavir var 4 nM (3,87 ng per ml) i MT-4 T-cellelinjen for WT hiv-1-virus.

Lenakapavir viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot alle hiv-1-grupper (M, N og O), inkludert subtypene A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir var 15 til 25 ganger mindre aktiv mot hiv-2-isolater sammenlignet med hiv-1.

Resistens

I cellekultur

Hiv-1-varianter med redusert følsomhet for lenakapavir er blitt selektert i cellekultur.

In vitro-resistensseleksjoner med lenakapavir identifiserte 7 mutasjoner i CA: L56I, M66I, Q67H,

K70N, N74D/S og T107N enkeltvis eller i kombinasjon av to. Fenotypisk følsomhet for lenakapavir ble redusert 4 til > 3 226 ganger i forhold til WT-virus.

I kliniske studier

Det var 2 nye infeksjoner (infeksjoner som oppsto etter oppstart av behandling med lenakapavir for hiv-1-PrEP) blant deltakerne i lenakapavir-gruppen i PURPOSE 1-studien. Begge infeksjoner oppsto etter tidspunktet for primæranalysen. Genotyping av virus i en av deltakerne viste ingen lenakapavirresistensassosierte kapsidsubstitusjoner. Den andre deltakeren hadde virusmengder som var for lave for genotyping.

Det var 3 nye infeksjoner blant deltakerne i lenakapavir-gruppen i PURPOSE 2-studien. En av infeksjonene oppsto etter tidspunktet for primæranalysen. Lenakapavirresistensassosierte substitusjoner ble oppdaget i virus fra de 3 deltakerne, 2 med N74D og 1 med Q67H/K70R.

Kryssresistens

Den antivirale aktiviteten til lenakapavir *in vitro* ble bestemt mot et bredt spekter av hiv-1-stedsrettede mutanter og pasientavlede hiv-1-isolater med resistens mot de 4 hovedklassene av antiretrovirale legemidler (NRTI-er, NNRTI-er, INSTI-er og PI-er; n = 58) så vel som mot virus resistente mot modningshemmere (n = 32) og virus resistente mot inngangshemmerklassen (EI-er) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc og enfuvirtid; n = 42). Disse dataene indikerte at lenakapavir forble fullt aktiv mot alle varianter testet, og viste dermed en ikke-overlappende resistensprofil. I tillegg var den antivirale aktiviteten til lenakapavir i pasientisolater upåvirket av tilstedeværelsen av naturlig forekommende gag-polymorfismer.

Effekter på elektrokardiogram

I en grundig QT/QTc-studie med parallelldesign hadde lenakapavir ingen klinisk relevant effekt på QTcF-intervallet. Ved supratherapeutiske eksponeringer for lenakapavir (16 ganger høyere enn de terapeutiske eksponeringene for lenakapavir) var den predikerte gjennomsnittlige (øvre 90 % konfidensintervall) økningen i QTcF-intervall 2,6 (4,8) msek, og det var ingen relasjon (p = 0,36) mellom observerte lenakapavirplasmakonsentrasjoner og endring i QTcF.

Kliniske data

Effekt og sikkerhet av lenakapavir ved forebygging av hiv-1 ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblindede, aktivt kontrollerte, multinasjonale studier (PURPOSE 1 og PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Denne studien ble utført hos seksuelt aktive cis-kjønnede kvinner. Deltakerne ble randomisert til å få lenakapavir i henhold til anbefalt doseringsplan (se tabell 1 pkt. 4.2; n = 2 134), én gang daglig FTC/TAF (n = 2 136), eller én gang daglig FTC/TDF (n = 1 068) i et forhold på 2:2:1.

Median alder hos deltakerne var 21 år (variasjonsbredde 16-26); og 99,9 % var av afrikansk opprinnelse. Baseline-egenskaper hos de randomiserte deltakerne var lignende de som ble sett for den screenede populasjonen.

Effekten av lenakapavir ble fastslått ved å sammenligne hiv-1-insidens i lenakapavir-gruppen med hiv-1-insidens i FTC/TDF-gruppen. Nye hiv-1-infeksjoner ble observert hos ingen (0 %) av deltakerne i lenakapavir-gruppen sammenlignet med 16 (1,5 %) deltakere i FTC/TDF-gruppen. Lenakapavir demonstrerte overlegenhet med 100 % reduksjon i risikoen for hiv-1-smitte sammenlignet med FTC/TDF (tabell 4).

Tabell 4: Samlede hiv-1-infeksjonsutfall i PURPOSE 1

	Lenakapavir n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Rateforhold (95 % KI)
Personår	1 939	949	-
Hiv-1-infeksjoner (insidensrate per 100 personår)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapavir/FTC/TDF: 0,000 % (0,000, 0,101) p < 0,0001

KI = konfidensintervall

PURPOSE 2

Denne studien ble utført hos seksuelt aktive cis-kjønnede menn, transkjønnede kvinner, transkjønnede menn og ikke-binære personer. Deltakerne ble randomisert til å få lenakapavir i henhold til anbefalt doseringsplan (se tabell 1 pkt. 4.2; n = 2 179) eller FTC/TDF én gang daglig (n = 1 086) i forholdet 2:1.

Median alder hos deltakerne var 29 år (variasjonsbredde 17-74). 33 % var av europeisk opprinnelse, 27 % var av afrikansk opprinnelse, 13 % var av asiatisk opprinnelse, 63 % var av latinamerikansk opprinnelse, 22 % identifiserte seg som kjønns mangfoldig (transkjønnede kvinner, transkjønnede menn og ikke-binære personer), og 1 % var over 65 år. Baseline-egenskaper hos de randomiserte deltakerne var lignende de som ble sett for den screenede populasjonen.

Effekten av lenakapavir ble fastslått ved å sammenligne hiv-1-insidens i lenakapavir-gruppen med hiv-1-insidens i FTC/TDF-gruppen. Nye hiv-1-infeksjoner ble observert hos 2 (0,1 %) deltakere i lenakapavir-gruppen sammenlignet med 9 (0,8 %) deltakere i FTC/TDF-gruppen. Lenakapavir demonstrerte overlegenhet med en 89 % reduksjon i forhold til FTC/TDF (tabell 5). Hiv-1-infeksjoner hos de to deltakerne som fikk lenakapavir, ble diagnostisert ved hjelp av standard serologisk hiv-testing.

Tabell 5: Samlede hiv-1-infeksjonsutfall i PURPOSE 2

	[LENAKAPAVIR] n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Rateforhold (95 % KI)
Personår	1 938	967	-
Hiv-1-infeksjoner (insidensrate per 100 personår)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024, 0,513) p = 0,00245

KI = konfidensintervall

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med lenakapavir i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av hiv-1 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Subkutan administrering

Absolutt biotilgjengelighet av lenakapavir etter subkutan administrering var 91 % basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse. Subkutan administrert lenakapavir danner et legemiddeldepot der lenakapavir frisettes sakte fra administrasjonsstedet, med maksimal plasmakonsentrasjon 84 dager etter dosering.

Oral administrering

Lenakapavir absorberes etter oral administrering med maksimal plasmakonsentrasjon ca. 4 timer etter administrering av lenakapavir. Absolutt biotilgjengelighet etter oral administrering av lenakapavir er lav basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse (ca. 4 til 7 %). Lenakapavir er et substrat av P-gp.

AUC, $C_{\max}$ og $T_{\max}$ for lenakapavir var sammenlignbar etter administrering av et fettfattig (~400 kcal, 25 % fett) eller fettriikt (~1000 kcal, 50 % fett) måltid i forhold til fastende forhold. Oralt lenakapavir kan administreres uten hensyn til mat.

Farmakokinetiske parametere

De farmakokinetiske populasjonsparameterestimaterne for lenakapavir etter oral og subkutan administrering til voksne og ungdom (som veier minst 35 kg) deltakere er gitt i tabell 6. Lignende eksponeringer oppnås når lenakapavir administreres subkutant i abdomen eller lår.

Tabell 6: Farmakokinetiske parametre for lenakapavir etter oral og subkutan administrering til voksne og ungdom som får Yeytuo

Parameter Gjennomsnitt (%CV) ^{a,b}	Dag 1 til slutten av uke 26	Steady state
AUC _{tau} (t•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 = variasjonskoeffisient

a Simulerte eksponeringer ved bruk av farmakokinetisk populasjonsanalyse.

b Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av lenakapavir nådde inhibitorisk kvotient 4 (IQ4; 4 ganger større enn den proteinjusterte effektive konsentrasjonen på 95 % *in vitro*) assosiert med signifikant antiviral aktivitet på dag 2 av den nødvendige oppstartsdosen og ble opprettholdt over IQ4 gjennom hele doseringsintervallet på 26 uker.

Distribusjon

Distribusjonsvolum ved steady state for lenakapavir var 1 657 liter basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser. Lenakapavir er sterkt bundet til plasmaproteiner (99,8 %).

Biotransformasjon

Etter en enkelt intravenøs dose av radiomerket lenakapavir hos friske forsøkspersoner ble 76 % av den totale radioaktiviteten gjenvunnet fra feces og < 1 % fra urin. Uendret lenakapavir var den dominerende formen i plasma (69 %) og feces (33 %). Metabolisme hadde en mindre rolle i elimineringen av lenakapavir. Lenakapavir ble metabolisert via oksidasjon, N-dealkylering, hydrogenering, amidhydrolyse, glukuronidering, heksosekonjugering, pentosekonjugering og glutathionkonjugering; primært via CYP3A og UGT1A1. Ingen enkeltstående sirkulerende metabolitt utgjorde > 10 % av legemiddelrelatert eksponering i plasma.

Eliminasjon

Median halveringstid etter oral og subkutan administrering varierte fra henholdsvis 10 til 12 dager og 8 til 12 uker. Systemisk clearance av lenakapavir var 3,4 l/time basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken ved enkeltdoser av lenakapavir etter oral administrering er ikke-lineær og mindre enn doseproporsjonal i doseområdet 50 til 1 800 mg.

Farmakokinetikken ved enkeltdoser av lenakapavir etter subkutan injeksjon (309 mg/ml) er doseproporsjonal i doseområdet 309 til 927 mg.

Andre spesielle populasjoner

Alder, kjønn, kjønnsidentitet, etnisk opprinnelse og vekt

Farmakokinetiske populasjonsanalyser ved bruk av data fra studier hos voksne, inkludert et begrenset antall eldre deltakere ($n = 19$; ≥ 65 til 78 år) og ungdom som veier minst 35 kg, identifiserte ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for lenakapavir på grunn av alder, kjønn tildelt ved fødsel, kjønnsidentitet, etnisk opprinnelse eller vekt.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til en 300 mg oral enkeltdose med lenakapavir ble evaluert i en dedikert fase 1-studie hos deltakere med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). Den gjennomsnittlige eksponeringen (total og ubundet) for lenakapavir var henholdsvis 1,47 til 2,84 ganger og 2,61 til 5,03 ganger høyere for AUC_{inf} og C_{max} , hos deltakere med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) sammenlignet med deltakere med normal leverfunksjon. Imidlertid anses ikke denne økningen som klinisk relevant basert på eksponeringsresponsen for lenakapavir. Farmakokinetikken til lenakapavir har ikke blitt undersøkt hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til en 300 mg oral enkeltdose med lenakapavir ble evaluert i en dedikert studie hos deltakere med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance ≥ 15 og < 30 ml/minutt). Eksponeringen for lenakapavir var økt (henholdsvis 84 % og 162 % for AUC_{inf} og C_{max}) hos deltakere med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med deltakere med normal nyrefunksjon. Imidlertid ble økningen ikke ansett som klinisk relevant. Farmakokinetikken til lenakapavir har ikke blitt undersøkt hos personer med terminal nyresykdom, inkludert de som får dialyse (se pkt. 4.2). Ettersom lenakapavir er ca. 99,8 % proteinbundet, er det ikke forventet av dialyse endrer eksponeringen for lenakapavir.

Graviditet

Det ble ikke observert klinisk relevante endringer i eksponering for lenakapavir under graviditet og etter fødsel sammenlignet med eksponering for lenakapavir hos ikke-gravide deltakere.

Laktasjon

Median (Q1, Q3) konsentrasjonsforhold mellom lenakapavir i morsmelk og i maternelt plasma hos deltakere ($n = 102$ matchede par) som fikk Yeytuo, var 0,52 (0,38, 0,77). Median (Q1, Q3) plasmakonsentrasjon hos spedbarn ($n = 98$) var 1,63 ng/ml (0,87, 2,85) sammenlignet med median (Q1, Q3) plasmakonsentrasjon hos mor ($n = 96$) på 65,65 ng/ml (46,00, 91,10). Median (Q1, Q3) plasmaratio mellom spedbarn og mor for lenakapavir hos spedbarn ($n = 98$ matchede par) som ble ammet av deltakere som fikk Yeytuo, var 0,02 (0,01, 0,05).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Lenakapavir var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetsanalyser.

Lenakapavir var ikke karsinogent i en 6-måneders studie med rasH2-transgene mus ved doser på opptil 300 mg/kg/dose én gang hver 13. uke, som resulterte i eksponering på ca. 88 ganger eksponeringen hos mennesker ved anbefalt human dose (Recommended Human Dose, RHD).

I en 2-årig karsinogenitetsstudie på rotter ble det observert subkutane primære sarkomer induisert fra behandling med lenakapavir assosiert med fibrose og betennelse på injeksjonsstedene hos dyr som

fikk 927 mg/kg/dose én gang hver 13. uke. 11/110 dyr utviklet sarkomer ved høy dose hvor hvert dyr hadde opptil 16 injeksjonssteder – tilsvarende en forekomst på < 1 % av de totale injeksjonsstedene på tvers av dyr ved høy dose. Legemiddelkonsentrasjoner på injeksjonsstedene er vanskelige å fastslå, men systemisk tilsvarende dosen på 927 mg/kg 44 ganger eksponeringen hos mennesker ved RHD. Ved nivået for ingen observerte bivirkninger (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) tilsvarende 309 mg/kg/dose 25 ganger eksponeringen hos mennesker ved RHD. Rotter er utsatt for sarkomdannelse på det subkutane injeksjonsstedet, men en klinisk relevans kan ikke utelukkes med tanke på den lange varigheten av legemiddeldepotet hos mennesker. Det var ingen neoplasmer assosiert med systemisk eksponering for lenakapavir ved noen dose.

I avkom fra rotte- og kaninhunner behandlet med lenakapavir under drektighet, var det ingen toksikologisk signifikante effekter på utviklingsrelaterte endepunkter.

Hos rotter ble ikke fertilitet hos hanner og hunner påvirket ved lenakapavireksponeringer opptil 9 (hanner) og 6 (hunner) ganger human eksponering ved RHD. Hos rotter og kaniner ble ikke embryoføtal utvikling påvirket ved eksponeringer opptil henholdsvis 20 og 159 ganger human eksponering ved RHD. Hos rotter ble ikke pre- og postnatal utvikling påvirket ved eksponeringer opptil 6 ganger human eksponering ved RHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Makrogol (E 1521)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

Etter at oppløsningen er trukket opp i sprøytene, skal injeksjonsvæsken brukes umiddelbart, fra et mikrobiologisk synspunkt. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt vist i 4 timer ved 25 °C utenfor pakningen.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstidene og -betingelsene under bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Yeytuo injeksjonsvæsker er tilgjengelige i to forskjellige sett.

Injeksjonssett med opptrekkskanyler inneholder:

- 2 gjennomsiktige hetteglass, hvert med 1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hetteglassene er lukket med en elastomerisk butylgummipropp og forseglet med en «flip off»-hette av aluminium;
- 2 opptrekkskanyler (18 gauge, 40 mm), 2 engangssprøyter og 2 sikkerhetskanyler til subkutan injeksjon (22 gauge, 13 mm).

Injeksjonssett med sikkerhetskanyler til opptrekk inneholder:

- 2 gjennomsiktige hetteglass, hvert med 1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hetteglassene er lukket med en elastomerisk butylgummipropp og forseglet med en «flip off»-hette av aluminium;
- 2 sikkerhetskanyler til opptrekk (18 gauge, 40 mm), 2 engangssprøyter og 2 sikkerhetskanyler til subkutan injeksjon (22 gauge, 13 mm).

Injeksjonssettet inneholder opptrekkskanyler med eller uten sikkerhetsdeksel. Tilstedeværelse eller fravær av sikkerhetsdeksel endrer ikke hvordan Yeytuo-injeksjonsvæsken klargjøres.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Bruk aseptisk teknikk. Inspiser oppløsningen i hetteglassene visuelt med henblikk på partikler og misfarging før administrering. Yeytuo injeksjonsvæske er en gul til brun oppløsning. Yeytuo injeksjonsvæske skal ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget eller hvis den inneholder partikler. Etter at oppløsningen er trukket opp fra hetteglassene, skal subkutane injeksjoner administreres så snart som mulig.

Komponentene i injeksjonssettet er kun til engangsbruk. 18 gauge opptrekkskanyler skal kun brukes til å trekke opp Yeytuo. For full dose kreves to 1,5 ml injeksjoner.

Fullstendige instruksjoner for bruk og håndtering av Yeytuo injeksjonsvæske er gitt i pakningsvedlegget (se Bruksanvisning).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25 august 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yeytuo 300 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lenakapavirnatrium tilsvarende 300 mg lenakapavir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Beige, kapselformet, filmdrasjert tablett med målene 10 mm x 21 mm, merket med «GSI» på den ene siden av tablett og «62L» på den andre siden av tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Yeytuo-tablett er indisert i kombinasjon med sikrere ssamleiepraksis for preeksponeeringsprofilakse (PrEP) for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-infeksjon hos voksne og ungdom med økt risiko for å få hiv-1, som veier minst 35 kg for:

- oral oppstartsdose
 - oral vedlikeholdsdose
- (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Yeytuo skal foreskrives av helsepersonale med erfaring fra behandling av hiv.

Alle personer må screenes for hiv-1 før oppstart av behandling med lenakapavir og i tillegg etter klinisk behov (se pkt. 4.3 og 4.4). En kombinert antigen/antistoff-test og en hiv-RNA-basert test bør være negativ. Forskrivere rådes til å utføre begge testene, selv om resultatet av den hiv-RNA-baserte testen vil bli tilgjengelig etter oppstart av behandling med lenakapavir. Hvis en kombinert teststrategi med begge testene ikke er tilgjengelig, bør testingen følge lokale retningslinjer.

Før oppstart av behandling med Yeytuo skal helsepersonell identifisere personer for det påkrevde injeksjonsregimet med oppstart og vedlikehold hver 6. måned. Det må gis veiledning om viktigheten av å følge de planlagte doseringene (se pkt. 4.4).

Dosering

Doseringsplanen for voksne og ungdom som veier minst 35 kg, består av en nødvendig oppstartsdose (subkutane injeksjoner og orale tabletter) (tabell 1) etterfulgt av en vedlikeholdsdose én gang hver 6. måned (subkutane injeksjoner).

Oppstart

På dag 1 er den nødvendige dosen 927 mg lenakapavir administrert ved subkutan injeksjon og 600 mg tatt oralt. På dag 2 er nødvendig dose 600 mg tatt oralt.

Tabell 1: Doseringsplan for oppstart av behandling med lenakapavir

Tid	
Dosering av lenakapavir: oppstart^a	
Dag 1	927 mg subkutan injeksjon (2 x 1,5 ml-injeksjoner ^b) 600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 2	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)

a En komplett doseringsplan for oppstart, bestående av subkutane injeksjoner og orale tabletter, er nødvendig. Effekten av lenakapavir er fastslått bare med denne doseringsplanen.

b To injeksjoner, med den andre injeksjonen minst 5 centimeter fra den første injeksjonen (se Administrasjonsmåte i preparatomtalen for Yeytuo injeksjonsvæske, oppløsning).

Glemt oppstartsdose

Hvis den orale oppstartsdosen på dag 1 eller dag 2 glemmes (600 mg), bør den tas så snart som mulig. Dosene på dag 1 og dag 2 skal ikke tas på samme dag.

Forventede forsinkede injeksjoner

Hvis den planlagte 6-måneders injeksjonen i løpet av vedlikeholdsdoseringen forventes å bli forsinket med mer enn 2 uker, kan lenakapavir-tabletter brukes midlertidig som oral vedlikeholdsdose (i opptil 6 måneder om nødvendig) inntil injeksjonene gjenopptas. Oral vedlikeholdsdose bør startes innen 26 til 28 uker fra siste injeksjon. Doseringsplanen er 300 mg (1 tablett) tatt oralt én gang hver 7. dag. Gjenoppta vedlikeholdsdoseringen med injeksjoner innen 7 dager etter siste orale dose.

Oppkast

Dersom personen kaster opp innen 3 timer etter å ha tatt den orale dosen av lenakapavir, skal en ny oral dose tas. Dersom pasienten kaster opp mer enn 3 timer etter å ha tatt en oral dose av lenakapavir, er det ikke nødvendig å ta en ny oral dose av lenakapavir, og det planlagte doseringsregimet skal fortsette.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir hos eldre. Det foreligger begrensede data om bruk av lenakapavir hos personer i alderen 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir hos personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] $\geq$ 15 ml/minutt). Lenakapavir har ikke blitt undersøkt hos personer med terminal nyresykdom (CrCl < 15 ml/minutt eller på nyreerstatningsterapi) (se pkt. 5.2), og derfor skal lenakapavir brukes med forsiktighet hos disse personene.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir hos personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A eller B). Lenakapavir har ikke blitt undersøkt hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2), og lenakapavir skal derfor brukes med forsiktighet hos slike personer.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av lenakapavir hos barn og ungdom som veier mindre enn 35 kg, har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Lenakapavir-tabletter skal tas oralt med eller uten mat (se pkt. 5.2). Den filmdrasjerte tablett skal ikke tygges, eller knuses, da effekten på absorpsjon av lenakapavir ikke er undersøkt. For personer

som ikke klarer å svelge tabletten hel, kan tabletten deles i to og begge halvdelene tas etter hverandre, slik at hele dosen tas umiddelbart.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Brukes hos personer med ukjent hiv-1-status (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering med sterke induktorer av CYP3A, P-gp og UGT1A1, som:

- antimykobakterielle midler: rifampicin
 - antikonvulsiva: karbamazepin, fenytoin
 - plantebaserte legemidler: johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- (se pkt.4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forebyggende strategi

Yeytuo skal kun brukes til å forebygge hiv-1-smitte hos personer som er bekreftet å være hiv-negative. Hiv-1-negativ status skal bekreftes før oppstart av behandling med lenakapavir, og i tillegg når det er klinisk hensiktsmessig hos personer som får lenakapavir.

Hvis nylige (< 1 måned) eksponeringer for hiv-1 mistenkes eller kliniske symptomer som samsvarer med akutt hiv-1-infeksjon er til stede, bør hiv-1-status bekreftes på nytt.

Yeytuo skal brukes til å forebygge hiv-1-smitte som en del av en strategi for å redusere risikoen for kjønnssykdommer. Personer skal identifiseres som er egnet for det påkrevde injeksjonsregimet med oppstart og vedlikehold hver 6. måned. Hvis det påkrevde injeksjonsregimet med oppstart og vedlikehold (se pkt. 4.2) ikke følges, kan det føre til hiv-1-smitte. Personer skal gis råd og støttes til å etterleve administrasjonsplanen for lenakapavir, om bruk av andre tiltak for å forebygge kjønnssykdommer og om viktigheten av å teste seg for hiv-1 og andre kjønnssykdommer.

Gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner i lenakapavir som er forbundet med signifikant antiviral aktivitet, ble nådd innen dag 2 av den påkrevde oppstartsdoseringen og ble opprettholdt gjennom doseringsintervallet på 26 uker (se pkt. 5.2). Det nøyaktige tidsrommet fra oppstart av lenakapavir for hiv-1 PrEP til maksimal beskyttelse mot hiv-1-infeksjon, er ikke kjent.

Risiko for resistens

Det er ikke sikkert lenakapavir alltid forebygger hiv-1-infeksjon effektivt (se pkt. 5.1). Det er en risiko for å utvikle resistens mot lenakapavir hvis en person får hiv-1 enten før eller ved bruk av Yeytuo, eller etter seponering av Yeytuo. For å minimere denne risikoen er det viktig å bekrefte hiv-1-negativ status før hver påfølgende injeksjon, og i tillegg når det er klinisk hensiktsmessig. Yeytuo alene utgjør ikke et komplett regime for hiv-1-behandling, og det har oppstått mutasjoner hos noen personer med uoppdaget hiv-1-infeksjon som bare tok Yeytuo. Personer som er bekreftet å ha hiv-1, må umiddelbart starte et komplett hiv-1-behandlingsregime for å redusere risikoen for å utvikle resistens.

Samtidig administrering av andre legemidler

Samtidig administrering med legemidler som er moderate induktorer av CYP3A og P-gp, er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med legemidler som er sterke hemmere av både CYP3A, P-gp og UGT1A1 (dvs. alle 3 metabolismeveier), er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til lenakapavir

Lenakapavir er et substrat av CYP3A, P-gp og UGT1A1. Sterke induktorer av CYP3A, P-gp og UGT1A1 kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir signifikant, noe som kan føre til redusert effekt av lenakapavir. Samtidig administrering av lenakapavir med sterke induktorer av CYP3A, P-gp og UGT1A1, er kontraindisert (se pkt. 4.3). Moderate induktorer av CYP3A og P-gp kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir. Samtidig administrering av lenakapavir med moderate induktorer av CYP3A og P-gp, anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Sterke hemmere av både CYP3A, P-gp og UGT1A1 (dvs. alle 3 metabolismeveier) kan øke plasmakonsentrasjonen av lenakapavir signifikant. Derfor anbefales ikke samtidig administrering (se pkt. 4.4).

Sterke CYP3A4-hemmere alene eller sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp resulterer ikke i en klinisk relevant økning i eksponering for lenakapavir.

Effekt av lenakapavir på farmakokinetikken til andre legemidler

Lenakapavir er en moderat hemmer av CYP3A og en P-gp-hemmer. Forsiktighet er tilrådelig dersom lenakapavir administreres samtidig med et følsomt CYP3A- og/eller P-gp-substrat med smal terapeutisk indeks. Lenakapavir er ikke en klinisk relevant hemmer av BCRP, og hemmer ikke OATP.

Kliniske data om legemiddelinteraksjon der lenakapavir blir påvirket av andre legemidler, er basert på studier med oral lenakapavir. Kliniske data om legemiddelinteraksjon for subkutan lenakapavir er ikke tilgjengelig.

Tabell 2: Interaksjoner mellom Yeytuo og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med lenakapavir
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg én gang daglig) (sterk induktor av CYP3A, og induktor av P-gp og UGT)	Lenakapavir: AUC: ↓ 84 % C _{max} : ↓ 55 %	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Interaksjon er ikke undersøkt. Samtidig administrasjon av rifabutin eller rifapentin kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir.	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.4).
ANTIKNVULSIVA		
Karbamazepin Fenytoin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Okskarbazepin Fenobarbital	Samtidig administrering av karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin med lenakapavir kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir.	Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4). Alternative antikonvulsiva skal vurderes.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med lenakapavir
PLANTEBASERTE LEGEMIDLER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaksjonen er ikke undersøkt. Samtidig administrering av Johannesurt kan redusere plasmakonsentrasjonen av lenakapavir.	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER		
Atazanavir/kobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg én gang daglig) (sterk CYP3A-hemmer og en hemmer av UGT1A1 og P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samtidig administrering av lenakapavir og sterke hemmere av CYP3A, P-gp og UGT1A1 anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg én gang daglig) (moderat induktor av CYP3A og en induktor av P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Kobicistat ^{b,c,d} (150 mg én gang daglig) (sterk hemmer av CYP3A og en hemmer av P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir.
Darunavir/kobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg én gang daglig) (sterk hemmer av CYP3A og en hemmer og induktor av P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Tenofovirafenamid ^{c,e} (25 mg) (substrat av P-gp)	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovirf: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av tenofovirafenamid.
ERGOTDERIVATER		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Forsiktighet er tilrådelig når dihydroergotamin eller ergotamin administreres samtidig med lenakapavir.
FOSFODIESTERASE-5 (PDE-5)-HEMMERE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av PDE-5-hemmere kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Bruk av PDE-5-hemmere mot pulmonal arteriell hypertensjon: Samtidig administrering med tadalafil anbefales ikke. Bruk av PDE-5-hemmere mot erektil dysfunksjon: Sildenafil: En startdose på 25 mg anbefales. Vardenafil: Ikke mer enn 5 mg i en 24-timers periode. Tadalafil: - For bruk ved behov: ikke mer enn 10 mg hver 72. time - For bruk én gang daglig: dosen skal ikke overskride 2,5 mg

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med lenakapavir
KORTIKOSTEROIDER (systemisk)		
Deksametason Hydrokortison/kortison	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir. Plasmakonsentrasjonen av lenakapavir kan være redusert ved samtidig administrering med systemisk deksametason.	Samtidig administrering av lenakapavir med kortikosteroider med eksponering som økes signifikant av CYP3A-hemmere, kan øke risikoen for Cushings syndrom og binyresuppresjon. Start med den laveste startdosen og titrer forsiktig under overvåking for sikkerhet. Forsiktighet er tilrådelig når systemisk deksametason administreres samtidig med lenakapavir, spesielt ved langsiktig bruk. Alternative kortikosteroider skal vurderes.
HMG-CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin Simvastatin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Start lovastatin og simvastatin med den laveste startdosen og titrer forsiktig under overvåking for sikkerhet (f.eks. myopati).
Atorvastatin		Det er ikke nødvendig med dosejustering av atorvastatin.
Pitavastatin ^{c,e} (2 mg enkeltdose; samtidig eller 3 dager etter lenakapavir) (substrat av OATP)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av pitavastatin og rosuvastatin.
Rosuvastatin ^{c,e} (5 mg enkeltdose) (substrat av BCRP og OATP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	
ANTIARYTMIKA		
Digoksin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av digoksin kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	Forsiktighet er tilrådelig, og overvåking av terapeutisk konsentrasjon av digoksin anbefales.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med lenakapavir
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg enkeltdose; oral; samtidig administrering) (substrat av CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroksymidazolam: AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Forsiktighet er tilrådelig når midazolam eller triazolam administreres samtidig med lenakapavir.
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg enkeltdose; oral; 1 dag etter lenakapavir) (substrat av CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroksymidazolam: AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av triazolam kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	
ANTIKOAGULANTIA		
Direkte orale antikoagulantia (DOAC-er) Rivaroksaban Dabigatran Edoksaban	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av DOAC kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	På grunn av potensiell blødningsrisiko kan det være nødvendig med dosejustering av DOAC. Se preparatomtalen for DOAC for mer informasjon om bruk i kombinasjon med moderate CYP3A-hemmere og/eller P-gp-hemmere.
ANTIFUNGALE MIDLER		
Vorikonazol ^{a,b,h} (400 mg to ganger daglig/200 mg to ganger daglig) (Sterk CYP3A-hemmer)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av lenakapavir.
Itrakonazol Ketokonazol	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av lenakapavir kan være økt når administrert samtidig med itraconazol eller ketokonazol.	
H2-RESEPTORANTAGONISTER		
Famotidin ^{a,b} (40 mg en gang daglig, 2 timer før lenakapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av famotidin.
ORALE ELLER LANGTIDSVIRKENDE PREVENSJONSMIDLER		
Langtidsvirkende prevensjonsmidler: Medroksyprogesteronacetat Etonogestrel Noretisteronenantat	Observerte data indikerer ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen av langtidsvirkende prevensjonsmidler.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av orale eller langtidsvirkende prevensjonsmidler.
Orale prevensjonsmidler: Etinyløstradiol Progesteriner	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av orale prevensjonsmidler kan være økt ved samtidig administrering med lenakapavir.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administrering med lenakapavir
KJØNNSEBEKREFTENDE HORMONER (feminisering eller maskulinisering)		
Østradiol Testosteron	Observerte data indikerer ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen av østradiol og testosteron.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av disse kjønnsbekreftende hormonene.
Antiandrogener Progestogen	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan være økt når administrert samtidig med lenakapavir.	

- a Fastende.
- b Denne studien ble utført med lenakapavir 300 mg enkeltdose administrert oralt.
- c Etter måltid.
- d Disse antiretrovirale legemidlene brukes til å påvise de refererte enzymene/transportørene og skal ikke administreres samtidig med lenakapavir for PrEP.
- e Denne studien ble utført med lenakapavir 600 mg enkeltdose etterfulgt av et oppstartsregime på 600 mg to ganger daglig i 2 dager; 600 mg enkeltdoser med lenakapavir ble administrert oralt med hvert samtidig administrerte legemiddel.
- f Tenofovirafenamid omdannes til tenofovir *in vivo*.
- g Aktiv hovedmetabolitt av midazolam.
- h Denne studien ble utført med vorikonazol 400 mg oppstartsdose to ganger daglig i én dag etterfulgt av 200 mg vedlikeholdsdose to ganger daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile personer

Hvis en person planlegger en graviditet, bør nytten og risikoen ved å starte eller fortsette behandling med Yeytuo under graviditet drøftes.

Graviditet

Det er begrenset mengde data (130 fødselsutfall) om bruk av lenakapavir hos gravide kvinner. Frekvensen av uønskede graviditetsutfall hos deltakere som fikk Yeytuo, var lignende de rapporterte bakgrunnsfrekvensene.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Yeytuo kan vurderes under graviditet hvis den forventede nytten veier tyngre enn den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Lenakapavir går over i morsmelk hos mennesker. Lenakapavir ble påvist ved lave nivåer hos spedbarn som ble ammet av personer som ble gravide mens de fikk Yeytuo (se pkt. 5.2). Det er utilstrekkelige informasjon om effektene av lenakapavir hos nyfødte/spedbarn.

Yeytuo kan vurderes under amming dersom den forventede fordelene oppveier den potensielle risikoen for barnet.

Fertilitet

Det er ingen data vedrørende effektene av lenakapavir på mannlig eller kvinnelig fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen effekter av lenakapavir på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Yeytuo forventes å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ingen bivirkninger av lenakapavir tatt oralt ble identifisert hos voksne eller ungdom i PURPOSE 1 og PURPOSE 2.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering, må personen overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger. Behandling av overdosering med Yeytuo består av generelle støttetiltak inkludert overvåking av vitale tegn samt observasjon av personens kliniske status. Ettersom lenakapavir er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at det fjernes i signifikant grad ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX31

Virkningsmekanisme

Lenakapavir er en flertrinns, selektiv hemmer av hiv-1-kapsidfunksjonen, som bindes direkte til grensesnittet mellom kapsidprotein (CA)-underenheter. Lenakapavir hemmer hiv-1-replikering ved å interferere med flere essensielle trinn i virusets livssyklus, inkludert kapsidmediert nukleusopptak av hiv-1 proviralt DNA (ved å blokkere binding av nukleusimportproteiner til kapsid), virussammensetning og -frigjøring (ved å interferere med gag/gag-pol-funksjonen, noe som reduserer produksjonen av CA-underenheter) og kapsidkjerneformasjon (ved å forstyrre frekvensen av kapsidunderenhetsassosiasjon, noe som fører til misdannede kapsider).

Antiviral aktivitet og selektivitet *in vitro*

Den antivirale aktiviteten til lenakapavir i laboratorieisolater og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC-er, primære monocytter/makrofagceller og CD4⁺ T-lymfocytter. Verdiene for EC₅₀ og selektivitet (CC₅₀/EC₅₀) varierte fra henholdsvis 30 til 190 pM og 140 000 til > 1 670 000 for villtype (WT) hiv-1-virus. Proteinjustert EC₉₅ for lenakapavir var 4 nM (3,87 ng per ml) i MT-4 T-cellelinjen for WT hiv-1-virus.

Lenakapavir viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot alle hiv-1-grupper (M, N og O), inkludert subtypene A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir var 15 til 25 ganger mindre aktiv mot hiv-2-isolater sammenlignet med hiv-1.

Resistens

I cellekultur

Hiv-1-varianter med redusert følsomhet for lenakapavir er blitt selektert i cellekultur.

In vitro-resistensseleksjoner med lenakapavir identifiserte 7 mutasjoner i CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S og T107N enkeltvis eller i kombinasjon av to. Fenotypisk følsomhet for lenakapavir ble redusert 4 til > 3 226 ganger i forhold til WT-virus.

I kliniske studier

Det var 2 nye infeksjoner (infeksjoner som oppsto etter oppstart av behandling med lenakapavir for hiv-1-PrEP) blant deltakerne i lenakapavir-gruppen i PURPOSE 1-studien. Begge infeksjonene oppsto etter tidspunktet for primæranalysen. Genotyping av virus hos en av deltakerne viste ingen lenakapavirresistensassosierte kapsidsubstitusjoner. Den andre deltakeren hadde virusmengder som var for lave for genotyping.

Det var 3 nye infeksjoner blant deltakerne i lenakapavir-gruppen i PURPOSE 2-studien. En av infeksjonene oppsto etter tidspunktet for primæranalysen. Lenakapavirresistensassosierte substitusjoner ble oppdaget i virus fra de 3 deltakerne, 2 med N74D og 1 med Q67H/K70R.

Kryssresistens

Den antivirale aktiviteten til lenakapavir *in vitro* ble bestemt mot et bredt spekter av hiv-1-stedsrettede mutanter og pasientavlede hiv-1-isolater med resistens mot de 4 hovedklassene av antiretrovirale legemidler (NRTI-er, NNRTI-er, INSTI-er og PI-er; n = 58) så vel som mot virus resistente mot modningshemmere (n = 32) og virus resistente mot inngangshemmerklassen (EI-er) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc og enfuvirtid; n = 42). Disse dataene indikerte at lenakapavir forble fullt aktiv mot alle varianter testet, og viste dermed en ikke-overlappende resistensprofil. I tillegg var den antivirale aktiviteten til lenakapavir i pasientisolater upåvirket av tilstedeværelsen av naturlig forekommende gag-polymorfismer.

Effekter på elektrokardiogram

I en grundig QT/QTc-studie med parallelldesign hadde lenakapavir ingen klinisk relevant effekt på QTcF-intervallet. Ved supratherapeutiske eksponeringer for lenakapavir (16 ganger høyere enn de terapeutiske eksponeringene for lenakapavir) var den predikerte gjennomsnittlige (øvre 90 % konfidensintervall) økningen i QTcF-intervall 2,6 (4,8) msek, og det var ingen relasjon (p = 0,36) mellom observerte lenakapavirplasmakonsentrasjoner og endring i QTcF.

Kliniske data

Effekt og sikkerhet av lenakapavir ved forebygging av hiv-1 ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblindede, aktivt kontrollerte, multinasjonale studier (PURPOSE 1 og PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Denne studien ble utført hos seksuelt aktive cis-kjønnede kvinner. Deltakerne ble randomisert til å få lenakapavir i henhold til anbefalt doseringsplan (se tabell 1, pkt. 4.2 i preparatomtalen for Yeytuo injeksjonsvæske, oppløsning; n = 2 134), emtricitabin/tenofovirafenamid (FTC/TAF) én gang daglig (n = 2 136) eller emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat (FTC/TDF) (n = 1 068) i forholdet 2:2:1.

Median alder hos deltakerne var 21 år (variasjonsbredde 16-26); og 99,9 % var av afrikansk opprinnelse. Baseline-egenskaper hos de randomiserte deltakerne var lignende de som ble sett for den screenede populasjonen.

Effekten av lenakapavir ble fastslått ved å sammenligne hiv-1-insidens i lenakapavir-gruppen med hiv-1-insidens i FTC/TDF-gruppen. Nye hiv-1-infeksjoner ble observert hos ingen (0 %) av deltakerne i lenakapavir-gruppen sammenlignet med 16 (1,5 %) deltakere i FTC/TDF-gruppen. Lenakapavir demonstrerte overlegenhet med 100 % reduksjon i risikoen for hiv-1-smitte sammenlignet med FTC/TDF (tabell 3).

Tabell 3: Samlede hiv-1-infeksjonsutfall i PURPOSE 1

	Lenakapavir n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Rateforhold (95 % KI)
Personår	1 939	949	-
Hiv-1-infeksjoner (insidensrate per 100 personår)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapavir/FTC/TDF: 0,000 % (0,000, 0,101) p < 0,0001

KI = konfidensintervall

PURPOSE 2

Denne studien ble utført hos seksuelt aktive cis-kjønnede menn, transkjønnede kvinner, transkjønnede menn og ikke-binære personer. Deltakerne ble randomisert til å få lenakapavir i henhold til anbefalt doseringsplan (se tabell 1 pkt. 4.2 i preparatomtalen for Yeytuo injeksjonsvæske, oppløsning; n = 2 179) eller FTC/TDF én gang daglig (n = 1 086) i forholdet 2:1.

Median alder hos deltakerne var 29 år (variasjonsbredde 17-74). 33 % var av europeisk opprinnelse, 27 % var av afrikansk opprinnelse, 13 % var av asiatisk opprinnelse, 63 % var av latinamerikansk opprinnelse, 22 % identifiserte seg som kjønnsmangfoldig (transkjønnede kvinner, transkjønnede menn og ikke-binære personer), og 1 % var over 65 år. Baseline-egenskaper hos de randomiserte deltakerne var lignende de som ble sett for den screenede populasjonen.

Effekten av lenakapavir ble fastslått ved å sammenligne hiv-1-insidens i lenakapavir-gruppen med hiv-1-insidens i FTC/TDF-gruppen. Nye hiv-1-infeksjoner ble observert hos 2 (0,1 %) deltakere i lenakapavir-gruppen sammenlignet med 9 (0,8 %) deltakere i FTC/TDF-gruppen. Lenakapavir demonstrerte overlegenhet med en 89 % reduksjon i forhold til FTC/TDF (tabell 4). Hiv-1-infeksjoner hos de to deltakerne som fikk lenakapavir, ble diagnostisert ved hjelp av standard serologisk hiv-testing.

Tabell 4: Samlede hiv-1-infeksjonsutfall i PURPOSE 2

	Lenakapavir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Rateforhold (95 % KI)
Personår	1 938	967	-
Hiv-1-infeksjoner (insidensrate per 100 personår)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024, 0,513) P = 0,00245

KI = konfidensintervall

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med lenakapavir i én eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved forebygging av hiv-1 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Subkutan administrering

Absolutt biotilgjengelighet av lenakapavir etter subkutan administrering var 91 % basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse. Subkutant administrert lenakapavir danner et legemiddeldepot der lenakapavir frisettes sakte fra administrasjonsstedet, med maksimal plasmakonsentrasjon 84 dager etter dosering.

Oral administrering

Lenakapavir absorberes etter oral administrering med maksimal plasmakonsentrasjon ca. 4 timer etter administrering av lenakapavir. Absolutt biotilgjengelighet etter oral administrering av lenakapavir er lav basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse (ca. 4 til 7 %). Lenakapavir er et substrat av P-gp.

AUC, $C_{\max}$ og $T_{\max}$ for lenakapavir var sammenlignbar etter administrering av et fettfattig (~400 kcal, 25 % fett) eller fettriikt (~1000 kcal, 50 % fett) måltid i forhold til fastende forhold. Oralt lenakapavir kan administreres uten hensyn til mat.

Farmakokinetiske parametere

De farmakokinetiske populasjonsparameterestimaterne for lenakapavir etter oral og subkutan administrering til voksne og ungdom (som veier minst 35 kg) deltakere er gitt i tabell 5. Lignende eksponeringer oppnås når lenakapavir administreres subkutan i abdomen eller lår.

Tabell 5: Farmakokinetiske parametre for lenakapavir etter oral og subkutan administrering til voksne og ungdom som får Yeytuo

Parameter Gjennomsnitt (%CV) ^{a,b}	Dag 1 til slutten av uke 26	Steady state
AUC _{tau} (t•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 = variasjonskoeffisient

a Simulerte eksponeringer ved bruk av farmakokinetisk populasjonsanalyse.

b Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av lenakapavir nådde inhibitorisk kvotient 4 (IQ4; 4 ganger større enn den proteinjusterte effektive konsentrasjonen på 95 % *in vitro*) assosiert med signifikant antiviral aktivitet på dag 2 av den nødvendige oppstartsdosen og ble opprettholdt over IQ4 gjennom hele doseringsintervallet på 26 uker.

Distribusjon

Distribusjonsvolum ved steady state for lenakapavir var 1 657 liter basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser. Lenakapavir er sterkt bundet til plasmaproteiner (99,8 %).

Biotransformasjon

Etter en enkelt intravenøs dose av radiomerket lenakapavir hos friske forsøkspersoner ble 76 % av den totale radioaktiviteten gjenvunnet fra feces og < 1 % fra urin. Uendret lenakapavir var den dominerende formen i plasma (69 %) og feces (33 %). Metabolisme hadde en mindre rolle i elimineringen av lenakapavir. Lenakapavir ble metabolisert via oksidasjon, N-dealkylering, hydrogenering, amidhydrolyse, glukuronidering, heksosekonjugering, pentosekonjugering og glutathionkonjugering; primært via CYP3A og UGT1A1. Ingen enkeltstående sirkulerende metabolitt utgjorde > 10 % av legemiddelrelatert eksponering i plasma.

Eliminasjon

Median halveringstid etter oral og subkutan administrering varierte fra henholdsvis 10 til 12 dager og 8 til 12 uker. Systemisk clearance av lenakapavir var 3,4 l/time basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken ved enkeltdoser av lenakapavir etter oral administrering er ikke-lineær og mindre enn doseproporsjonal i doseområdet 50 til 1 800 mg.

Farmakokinetikken ved enkeltdoser av lenakapavir etter subkutan injeksjon (309 mg/ml) er doseproporsjonal i doseområdet 309 til 927 mg.

Andre spesielle populasjoner

Alder, kjønn, kjønnsidentitet, etnisk opprinnelse og vekt

Farmakokinetiske populasjonsanalyser ved bruk av data fra studier hos voksne, inkludert et begrenset antall eldre deltakere ($n = 19$; ≥ 65 til 78 år), og ungdom som veier minst 35 kg, identifiserte ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for lenakapavir på grunn av alder, kjønn tildelt ved fødsel, kjønnsidentitet, etnisk opprinnelse eller vekt.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til en 300 mg oral enkeltdose med lenakapavir ble evaluert i en dedikert fase 1-studie hos deltakere med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). Den gjennomsnittlige eksponeringen (total og ubundet) for lenakapavir var henholdsvis 1,47 til 2,84 ganger og 2,61 til 5,03 ganger høyere for AUC_{inf} og C_{max} , hos deltakere med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) sammenlignet med deltakere med normal leverfunksjon. Imidlertid anses ikke denne økningen som klinisk relevant basert på eksponeringsresponsen for lenakapavir. Farmakokinetikken til lenakapavir har ikke blitt undersøkt hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til en 300 mg oral enkeltdose med lenakapavir ble evaluert i en dedikert studie hos deltakere med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance ≥ 15 og < 30 ml/minutt). Eksponeringen for lenakapavir var økt (henholdsvis 84 % og 162 % for AUC_{inf} og C_{max}) hos deltakere med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med deltakere med normal nyrefunksjon. Imidlertid ble økningen ikke ansett som klinisk relevant. Farmakokinetikken til lenakapavir har ikke blitt undersøkt hos personer med terminal nyresykdom, inkludert de som får dialyse (se pkt. 4.2). Ettersom lenakapavir er ca. 99,8 % proteinbundet, er det ikke forventet av dialyse endrer eksponeringen for lenakapavir.

Graviditet

Det ble ikke observert klinisk relevante endringer i eksponering for lenakapavir under graviditet og etter fødsel sammenlignet med eksponering for lenakapavir hos ikke-gravide deltakere.

Laktasjon

Median (Q1, Q3) konsentrasjonsforhold mellom lenakapavir i morsmelk og i maternelt plasma hos deltakere ($n = 102$ matchede par) som fikk Yeytuo, var 0,52 (0,38, 0,77). Median (Q1, Q3) plasmakonsentrasjon hos spedbarn ($n = 98$) var 1,63 ng/ml (0,87, 2,85) sammenlignet med median (Q1, Q3) plasmakonsentrasjon hos mor ($n = 96$) på 65,65 ng/ml (46,00, 91,10). Median (Q1, Q3) plasmaratio mellom spedbarn og mor for lenakapavir hos spedbarn ($n = 98$ matchede par) som ble ammet av deltakere som fikk Yeytuo, var 0,02 (0,01, 0,05).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Lenakapavir var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetsanalyser.

Lenakapavir var ikke karsinogent i en 6-måneders studie med rasH2-transgene mus ved doser på opptil 300 mg/kg/dose én gang hver 13. uke, som resulterte i eksponering på ca. 88 ganger eksponeringen hos mennesker ved anbefalt human dose (Recommended Human Dose, RHD).

I en 2-årig karsinogenitetsstudie på rotter ble det observert subkutane primære sarkomer induisert fra behandling med lenakapavir assosiert med fibrose og betennelse på injeksjonsstedene hos dyr som

fikk 927 mg/kg/dose én gang hver 13. uke. 11/110 dyr utviklet sarkomer ved høy dose hvor hvert dyr hadde opptil 16 injeksjonssteder – tilsvarende en forekomst på < 1 % av de totale injeksjonsstedene på tvers av dyr ved høy dose. Legemiddelkonsentrasjoner på injeksjonsstedene er vanskelige å fastslå, men systemisk tilsvarer dosen på 927 mg/kg 44 ganger eksponeringen hos mennesker ved RHD. Ved nivået for ingen observerte bivirkninger (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) tilsvarer 309 mg/kg/dose 25 ganger eksponeringen hos mennesker ved RHD. Rotter er utsatt for sarkomdannelse på det subkutane injeksjonsstedet, men en klinisk relevans kan ikke utelukkes med tanke på den lange varigheten av legemiddeldepotet hos mennesker. Det var ingen neoplasmer assosiert med systemisk eksponering for lenakapavir ved noen dose.

I avkom fra rotte- og kaninhunner behandlet med lenakapavir under drektighet, var det ingen toksikologisk signifikante effekter på utviklingsrelaterte endepunkter.

Hos rotter ble ikke fertilitet hos hanner og hunner påvirket ved lenakapavireksponeringer opptil 9 (hanner) og 6 (hunner) ganger human eksponering ved RHD. Hos rotter og kaniner ble ikke embryo- og føtal utvikling påvirket ved eksponeringer opptil henholdsvis 20 og 159 ganger human eksponering ved RHD. Hos rotter ble ikke pre- og postnatal utvikling påvirket ved eksponeringer opptil 6 ganger human eksponering ved RHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E 421)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Kopovidon
Magnesiumstearat (E 572)
Poloksamer

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E 1203)
Titandioksid (E 171)
Makrogol (E 1521)
Talkum (E 553b)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Yeytuo tabletter er pakket i en boks av hvit høydensitetspolyetylen (HDPE) som inneholder polyesterpole og tørkemiddel av silikagel. Hver boks har en hvit, kontinuerlig gjenget, barnesikret skrukork av polypropylen med en induksjonsforseglet, aluminiumsbelagt fôring. Pakningsstørrelse på 4 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1976/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25 august 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE (INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yeytuo 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning
lenakapavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert endosehetteglass inneholder lenakapavirnatrียม tilsvarende 463,5 mg lenakapavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også makrogol (E 1521) og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
2 endosehetteglass
2 opptrekkskanyler
2 sprøyter
2 kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1976/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT (INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Yeytuo 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning
lenakapavir
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BRUKSANVISNING, KORT KUN FOR HELSEPERSONELL (INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yeytuo 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning
lenakapavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

463,5 mg/1,5 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kun for helsepersonell
BRUKSANVISNING

HETTEGLASS x2



SPRØYTE x2



18 G, 40 mm OPPTREKKSKANYLE x2



22 G, 13 mm KANYLE x2



MERK: Alle komponentene er til engangsbruk.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

OBS!

- For full dose kreves **TO 1,5 ml injeksjoner**
- 18 G kanyle er **kun for å trekke opp Yeytuo**

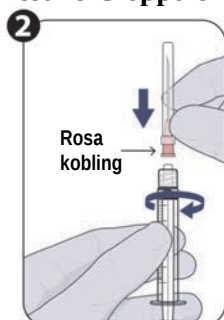
Sjekk at:

- hetteglasset og den klargjorte sprøyten inneholder en **gul-til-brun oppløsning uten partikler**
- innholdet **ikke er skadet**
- legemidlet **ikke er utløpt på dato**

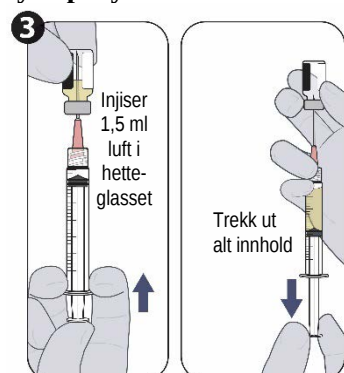
Klargjør hetteglasset



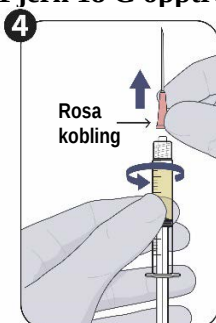
Fest 18 G opptrekkskanyle til sprøyten



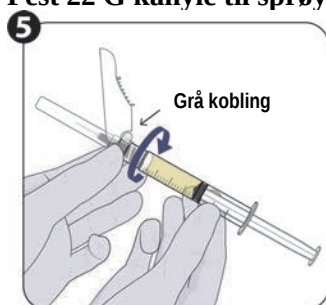
Fyll sprøyten



Fjern 18 G opptrekkskanyle fra sprøyten



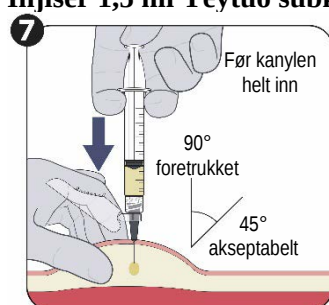
Fest 22 G kanylen til sprøyten, fjern luftbobler og fyll til 1,5 ml



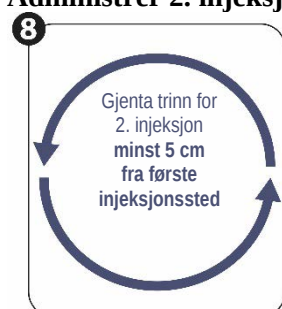
Velg og rengjør et injeksjonssted



Injiser 1,5 ml Yeytuo subkutant



Administrer 2. injeksjon



OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
MERKING AV BOKS OG KARTONG (FILMDRASJERT TABLETT)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yeytuo 300 mg filmdrasjerte tabletter
lenakapavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lenakapavirnatrium tilsvarende 300 mg lenakapavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

4 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1976/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Yeytuo [kun eske]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun eske]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN
[Kun eske]

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE (INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yeytuo 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning
lenakapavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert endosehetteglass inneholder lenakapavirnatrrium tilsvarende 463,5 mg lenakapavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også makrogol (E 1521) og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
2 endosehetteglass
2 opptrekkskanyler
2 sprøyter
2 kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1976/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BRUKSANVISNING, KORT KUN FOR HELSEPERSONELL (INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yeytuo 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning
lenakapavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

463,5 mg/1,5 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kun for helsepersonell
BRUKSANVISNING

HETTEGLASS x2



SPRØYTE x2



18 G, 40 mm OPPTREKSKANYLE x2



22 G, 13 mm KANYLE x2



MERK: Alle komponentene er til engangsbruk.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

OBS!

- For full dose kreves **TO 1,5 ml subkutane injeksjoner**
- 18 G kanyle er **kun for å trekke opp Yeytuo**

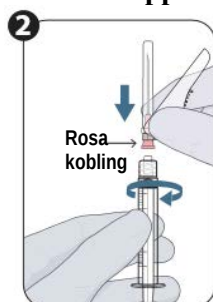
Sjekk at:

- hetteglasset og den klargjorte sprøyten inneholder en **gul-til-brun oppløsning uten partikler**
- innholdet **ikke er skadet**
- legemidlet **ikke er utløpt på dato**

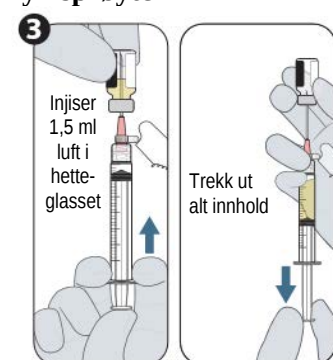
Klargjør hetteglasset



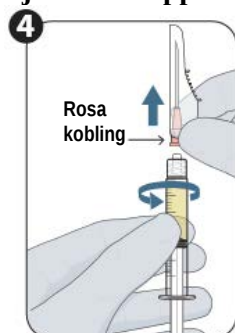
Fest 18 G opptrekkskanyle til sprøyten



Fyll sprøyten



Fjern 18 G opptrekkskanyle fra sprøyten



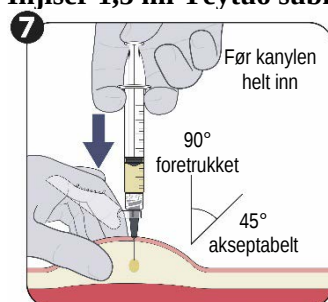
Fest 22 G kanyle til sprøyten, fjern luftbobler og fyll til 1,5 ml



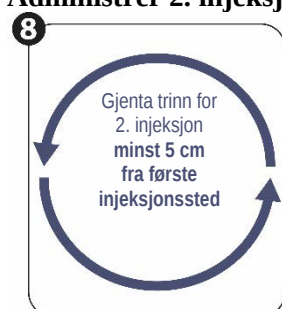
Velg og rengjør et injeksjonssted



Injiser 1,5 ml Yeytuo subkutant



Administrer 2. injeksjon



B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Yeytuo 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning lenakapavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Yeytuo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Yeytuo
3. Hvordan Yeytuo gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Yeytuo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Yeytuo er og hva det brukes mot

Yeytuo inneholder virkestoffet lenakapavir. Dette er et langtidsvirkende antiretroviralt legemiddel kalt kapsidhemmer. Lenakapavir, virkestoffet i Yeytuo, binder seg til proteiner i hiv-1-virusets ytre lag, og forstyrrer dets evne til å formere seg og spre seg.

Yeytuo brukes til å **forhindre hiv-1-infeksjon hos voksne og ungdom** som veier minst 35 kg og har økt risiko for å få hiv-1. Dette kalles preeksponeringsprofylakse (PrEP). Det skal brukes i kombinasjon med sikrere samleiepraksis.

2. Hva du må vite før du får Yeytuo

Du skal ikke motta Yeytuo

- dersom du er **allergisk** overfor lenakapavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du **ikke vet om du har hiv. Du må bli testet** for å være sikker på at du ikke allerede har hiv før du starter behandling med Yeytuo. Yeytuo kan bare forhindre hiv dersom du ikke allerede har det.
- dersom du tar noen av disse legemidlene:
 - **rifampicin**, brukes til å behandle visse bakterielle infeksjoner, slik som tuberkulose
 - **karbamazepin, fenytoin**, brukes til å forhindre krampeanfall
 - **johannesurt** (*Hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon og angst

→ **Du skal ikke motta Yeytuo, og du skal snakke med lege eller sykepleier omgående** dersom du tror at noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

- **Det er ikke sikkert at det å bare ta Yeytuo hindrer deg i å få hiv. Ta ekstra forholdsregler for å forhindre hiv mens du får Yeytuo**

- Praktiser alltid sikker sex. Bruk kondom for å redusere kontakt med sæd, vaginalvæske eller blod.
- Ikke del eller bruk nåler eller annet injeksjons- eller medisinsk utstyr om igjen.
- Test deg for andre seksuelt overførbare infeksjoner som syfilis og gonorré. Disse infeksjonene gjør det lettere for deg å bli smittet med hiv.
- **Test deg for hiv** når lege eller sykepleier ber deg om det. Du skal teste deg før du begynner behandlingen med Yeytuo og før hver injeksjon for å sikre at du forblir hiv-negativ mens du får dette legemidlet.
- **Møt til alle timene dine** for å få injeksjonene med Yeytuo til rett tid. Snakk med lege eller sykepleier hvis du tenker på å avbryte behandlingen med injeksjoner: Å avslutte behandlingen kan øke risikoen for å få hiv. Dersom du avslutter behandlingen, eller går glipp av den oppsatte timen for å få injeksjoner, kan det hende du må ta andre legemidler eller forholdsregler for å redusere risikoen for å få hiv og muligens utvikle virusresistens.
- **Informér lege eller sykepleier omgående** dersom du tror du kan ha blitt smittet med hiv. Det kan hende de vil ta flere tester for å forsikre seg om at du fortsatt ikke har hiv.
- Hvis du får en influensalignende sykdom, kan det bety at du nylig har blitt smittet med hiv. Dette kan være tegn på hiv-infeksjon:
 - tretthet
 - feber
 - verking i ledd eller muskler
 - hodepine
 - oppkast eller diaré
 - utslett
 - nattesvette
 - forstørrede lymfeknuter i nakken eller lysken.

→ **Informér lege eller sykepleier om eventuell influensalignende sykdom**, enten i måneden før du starter behandling med Yeytuo eller når som helst mens du tar Yeytuo.

Snakk med lege eller sykepleier dersom du har flere spørsmål om hvordan du kan forhindre hiv.

- **Yeytuo injeksjonsvæske er et langtidsvirkende legemiddel**
Dersom du avslutter behandlingen med Yeytuo-injeksjoner, kan lenakapavir (virkestoffet i Yeytuo) forbli i kroppen i et år eller mer etter siste injeksjon, men mengden i kroppen kan være for lav til å beskytte deg mot å få hiv.
 - **Reaksjoner der Yeytuo injiseres**
- En hard masse eller klump kan forekomme på injeksjonsstedet. I noen tilfeller har slike klumper blitt værende i mer enn et år, og i noen tilfeller forsvinner de kanskje ikke. Hvis den ikke er forsvunnet på tidspunktet for neste injeksjon, må du informere legen. Se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*, for mer informasjon.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til noen som veier mindre enn 35 kg, fordi det har ikke blitt undersøkt hos disse personene.

Andre legemidler og Yeytuo

Snakk med lege, sykepleier eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Yeytuo kan innvirke på andre legemidler. Dette kan forhindre at Yeytuo eller andre

legemidler virker skikkelig, eller kan gjøre bivirkninger verre. I noen tilfeller kan det være nødvendig at legen eller sykepleieren justerer dosen din eller kontrollerer blodnivåene dine.

Legemidler som aldri skal brukes sammen med Yeytuo:

- **rifampicin**, brukes til å behandle visse bakterielle infeksjoner, slik som tuberkulose
- **karbamazepin, fenytoin**, brukes til å forhindre krampeanfall
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon og angst

→ Hvis du tar noen av disse legemidlene, **skal du ikke motta Yeytuo-injeksjon, og du skal snakke med lege eller sykepleier omgående.**

Snakk med lege eller sykepleier spesielt hvis du bruker:

- legemidler brukt til å behandle visse bakterielle infeksjoner, slik som tuberkulose, som inneholder:
 - rifabutin eller rifapentin
- antiepileptika brukt til å behandle epilepsi og forhindre krampeanfall, som inneholder:
 - okskarbazepin eller fenobarbital
- legemidler brukt til å behandle migrene, som inneholder:
 - dihydroergotamin eller ergotamin
- legemidler brukt til å behandle impotens og pulmonal hypertensjon, som inneholder:
 - sildenafil eller tadalafil
- legemiddel brukt til å behandle impotens, som inneholder:
 - vardenafil
- kortikosteroider (også kalt «steroider») tatt via munnen eller gitt som injeksjon og brukt til å behandle allergier, inflammatoriske tarmsykdommer og andre sykdommer som involverer betennelse i kroppen, som inneholder:
 - deksametason eller hydrokortison/kortison
- legemidler brukt til å redusere kolesterol, som inneholder:
 - lovastatin eller simvastatin
- antiarytmika brukt til å behandle hjerteproblemer, som inneholder:
 - digoksin
- legemidler brukt til å hjelpe deg med å sove, som inneholder:
 - midazolam eller triazolam
- antikoagulantia brukt til å forhindre og behandle blodpropper, som inneholder:
 - rivaroksaban, dabigatran eller edoxaban

→ **Informér lege eller sykepleier hvis du bruker noen av disse legemidlene** eller hvis du begynner å bruke noen av disse legemidlene under behandling med Yeytuo. Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte lege eller sykepleier.

Yeytuo er et langtidsvirkende legemiddel. Dersom du, etter å ha snakket med lege eller sykepleier, bestemmer deg for å slutte å ta dette legemidlet, bør du vite at lave nivåer av lenakapavir kan bli værende i kroppen din i mange måneder etter den siste injeksjonen. Visse andre legemidler kan imidlertid påvirkes av de lave nivåene av lenakapavir i kroppen din hvis du tar dem innen 9 måneder etter siste Yeytuo-injeksjon. Spør lege eller sykepleier om slike legemidler er trygge for deg å ta etter at du har avsluttet behandlingen med Yeytuo.

Graviditet og amming

Snakk med lege, sykepleier eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med lege eller sykepleier.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at Yeytuo har noen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Yeytuo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver injeksjon, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Yeytuo gis

Du må ha en negativ hivtest før du begynner å ta Yeytuo og før hver injeksjon..

Du tar tabletter via munnen, og lege eller sykepleier vil gi deg injeksjoner under huden (subkutant) når du begynner å bruke Yeytuo. Etter det vil du få injeksjoner hver 6. måned.

Dag 1:

- **To tabletter** tas via munnen. Disse kan tas med eller uten mat.
- **To injeksjoner** gis av lege eller sykepleier. De to injeksjonene vil bli gitt samtidig minst 5 centimeter fra hverandre og kan gis i abdomen (magen) eller låret.

Dag 2:

- **To tabletter** tas via munnen, som ovenfor.

Hver 6. måned:

- To injeksjoner gis av lege eller sykepleier, som ovenfor.

Dersom du har problemer med å svelge tablettene hel, kan du dele den i to. Ta begge tablethalvdelene én etter én for å få full dose. Ikke oppbevar den delte tablettene.

Det er viktig å møte til avtalte timer hver 6. måned (26. uke) for å få injeksjonene med Yeytuo. Dette vil bidra til å beskytte deg mot å få hiv.

- Avtal time hos lege eller sykepleier for å sikre at du får de neste injeksjonene til rett tid.
- Du må få de neste injeksjonene innen 28 uker etter siste injeksjon.

Dersom du får for mye av Yeytuo-injeksjon

Du får dette legemidlet av en lege eller sykepleier, så det er usannsynlig at du vil få for mye. Snakk med lege eller sykepleier dersom du er bekymret.

Dersom du går glipp av en avtale for Yeytuo-injeksjon

- Dersom du tror at du ikke kan møte til en time for injeksjonene, skal du ringe legen eller sykepleieren så snart som mulig for å drøfte alternativer. Hvis du ikke kan møte til en oppsatt injeksjonstid, er det mulig midlertidig å ta Yeytuo tabletter i stedet.
- **Bruk av Yeytuo tabletter hvis du trenger å utsette en injeksjonstid**
 - **Ta én tablett via munnen hver 7. dag til injeksjonene gjenopptas.** Tablettene kan tas med eller uten mat.
 - Det er viktig å fortsette behandlingen med Yeytuo slik lege eller sykepleier anbefaler.

Dersom du glemmer å ta tablettene eller kaster dem opp, se pakningsvedlegget for Yeytuo tabletter for å se hva du skal gjøre.

Ikke avbryt behandling med Yeytuo-injeksjoner uten å snakke med lege eller sykepleier.

Fortsett å ta Yeytuo-injeksjoner så lenge lege eller sykepleier anbefaler det. Ikke avslutt behandlingen med mindre lege eller sykepleier råder deg til å gjøre det. Hvis du glemmer Yeytuo-injeksjoner eller tabletter, øker risikoen for å få hiv.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- **Reaksjoner på stedet der Yeytuo injiseres**

Symptomer kan inkludere:

- en hard masse eller klump som kan bruke lengre tid å forsvinne enn andre reaksjoner på injeksjonsstedet, eller kanskje ikke forsvinner
- smerter og ubehag
- betennelsesreaksjon som rødhet, kløe og opphovning
- åpent sår på huden

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Yeytuo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Yeytuo

Virkestoff er lenakapavir. Hvert hetteglass til engangsbruk inneholder 463,5 mg lenakapavir.

Andre innholdsstoffer er

Makrogol (E 1521), vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Yeytuo ser ut og innholdet i pakningen

Yeytuo injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon) er en klar, gul-til-brun oppløsning uten synlige partikler. Yeytuo kommer i to hetteglass, hvert inneholder 1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Disse hetteglassene er inkludert i et injeksjonssett som også inneholder 2 opptrekkskanyler (slik at lege eller sykepleier kan trekke opp Yeytuo fra hetteglasset), 2 engangssprøyter og 2 kanyler.

Injeksjonssettet inneholder opptrekkskanyler med eller uten sikkerhetsdeksel. Tilstedeværelse eller fravær av sikkerhetsdeksel endrer ikke hvordan Yeytuo-injeksjonsvæsken klargjøres.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

**Bruksanvisning - Yeytuo 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning
(opptrekkskanyler uten sikkerhetsdeksel)**

Hver pakning inneholder

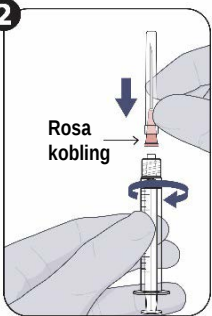
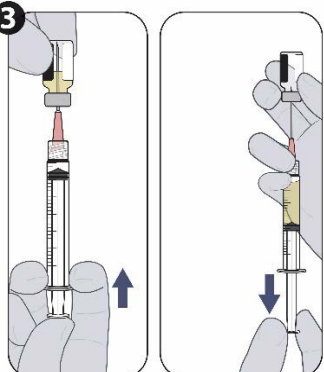
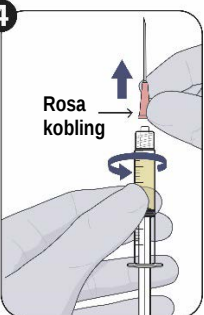
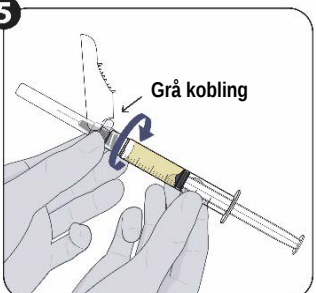
2 stk. hetteglass	
2 stk. sprøyter	
2 stk. 18 G, 40 mm opptrekkskanyler	
2 stk. 22 G, 13 mm kanyler	

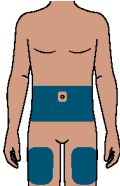
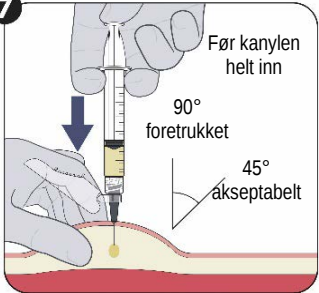
Alle komponentene er til engangsbruk.

En full dose krever **to 1,5 ml subkutane injeksjoner**. 18 G opptrekkskanyler skal kun **brukes til å trekke opp Yeytuo**.

Sjekk at:

- Hetteglasset inneholder **en gul-til-brun oppløsning uten partikler**
- innholdet **ikke er skadet**
- legemidlet **ikke er utløpt på dato**

1. Klargjør hetteglasset	
	Ta av lokket.
	Rengjør proppen på hetteglasset med en spritserviett.
2. Fest 18 G opptrekkskanyle til sprøyten	
	
3. Fyll sprøyten	
	• Injiser 1,5 ml luft i hetteglasset. • Trekk ut alt innhold.
4. Fjern 18 G opptrekkskanyle fra sprøyten	
	
5. Fest 22 G kanyle til sprøyten, fjern luftbobler og fyll til 1,5 ml	
	

6. Velg og rengjør et injeksjonssted 6 ● = Alternative injeksjonssteder (minst 5 cm fra navlen) 	Alternativer for injeksjonssted (minst 5 cm fra navlen)
7. Injiser 1,5 ml Yeytuo subkutant 7 	
8. Administrer 2. injeksjon 8 	

**Bruksanvisning - Yeytuo 464 mg injeksjonsvæske, oppløsning
(opptrekkskanyle med sikkerhetsdeksel)**

Hver pakning inneholder

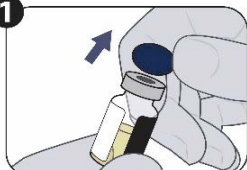
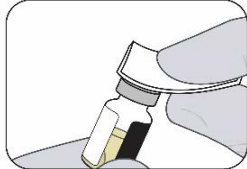
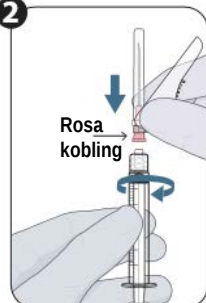
2 stk. hetteglass	
2 stk. sprøyter	
2 stk. 18 G, 40 mm opptrekkskanyler	
2 stk. 22 G, 13 mm kanyler	

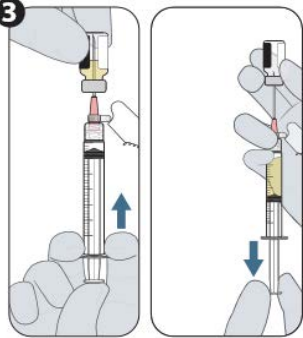
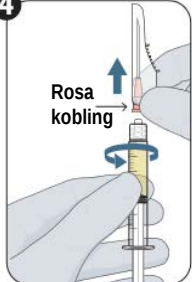
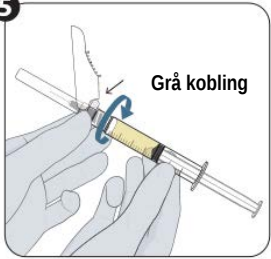
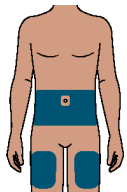
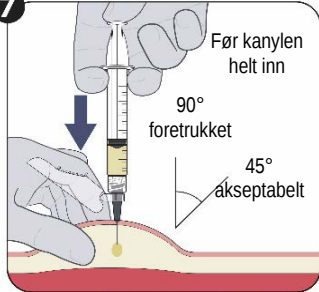
Alle komponentene er til engangsbruk.

En full dose krever **to 1,5 ml subkutane injeksjoner**. 18 G opptrekkskanyle skal kun **brukes til å trekke opp Yeytuo**.

Sjekk at:

- Hetteglasset inneholder en **gul-til-brun oppløsning uten partikler**
- innholdet **ikke er skadet**
- legemidlet **ikke er utløpt på dato**

1. Klargjør hetteglasset	
 	Ta av lokket.
	Rengjør proppen på hetteglasset med en spritserviett.
2. Fest 18 G opptrekkskanyle til sprøyten	
	

3. Fyll sprøyten	
	• Injiser 1,5 ml luft i hetteglasset. • Trekk ut alt innhold.
4. Fjern 18 G opptrekkskanyle fra sprøyten	
	
5. Fest 22 G kanylen til sprøyten, fjern luftbobler og fyll til 1,5 ml	
	
6. Velg og rengjør et injeksjonssted	
 = Alternative injeksjonssteder (minst 5 cm fra navlen) 	Alternativer for injeksjonssted (minst 5 cm fra navlen)
7. Injiser 1,5 ml Yeytuo subkutant	
	

8. Administrer 2. injeksjon

8



Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Yeytuo 300 mm filmdrasjerte tabletter lenakapavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Yeytuo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Yeytuo
3. Hvordan du bruker Yeytuo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Yeytuo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Yeytuo er og hva det brukes mot

Yeytuo inneholder virkestoffet lenakapavir. Dette er et langtidsvirkende antiretroviralt legemiddel kjent som kapsidhemmer. Lenakapavir, virkestoffet i Yeytuo, binder seg til proteiner i hiv-1-virusets ytre lag, og forstyrrer dets evne til å formere seg og spre seg.

Yeytuo brukes til å **forhindre hiv-1-infeksjon hos voksne og ungdom** som veier minst 35 kg og har økt risiko for å få hiv-1. Dette kalles *preeksponeringsprofylakse (PrEP)*. Det skal brukes i kombinasjon med sikrere samleiepraksis.

Legen vil anbefale at du tar Yeytuo tabletter før du får Yeytuo-injeksjoner for første gang.

Hvis du får Yeytuo-injeksjoner, men planlegger å gå glipp av dine avtalte Yeytuo-injeksjoner, kan du i stedet ta Yeytuo tabletter til du kan få injeksjonene igjen (se avsnitt 3).

2. Hva du må vite før du bruker Yeytuo

Bruk ikke Yeytuo

- dersom du er **allergisk** overfor lenakapavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- **dersom du ikke vet om du har hiv. Du må bli testet** for å være sikker på at du ikke allerede har hiv før du starter med behandling med Yeytuo. Yeyuo kan bare forhindre hiv dersom du ikke allerede har det.
- dersom du tar noen av disse legemidlene:
 - **rifampicin**, brukes til å behandle visse bakterielle infeksjoner, slik som tuberkulose
 - **karbamazepin, fenytoin**, brukes til å forhindre krampeanfallet
 - **johannesurt** (*Hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon og angst

→ **Du skal ikke ta Yeytuo, og du skal snakke med lege eller sykepleier** omgående dersom du tror at noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

- **Det er ikke sikkert at det å bare ta Yeytuo hindrer deg i å få hiv. Ta ekstra forholdsregler for å forhindre hiv mens du får Yeytuo.**
 - Praktiser alltid sikker sex. Bruk kondom for å redusere kontakt med sæd, vaginalvæske eller blod.
 - Ikke del eller bruk nåler eller annet injeksjons- eller medisinsk utstyr om igjen.
 - Test deg for andre seksuelt overførbare infeksjoner som syfilis og gonoré. Disse infeksjonene gjør det lettere for deg å bli smittet med hiv.
 - **Test deg for hiv** når lege eller sykepleier ber deg om det. Du skal teste deg før du begynner behandlingen med Yeytuo og før hver injeksjon for å sikre at du forblir hiv-negativ mens du får dette legemidlet..
 - **Møt til alle timene** dine for å få Yeytuo-injeksjoner til rett tid. Snakk med lege eller sykepleier hvis du tenker på å avbryte behandlingen med injeksjoner: Å avslutte behandlingen kan øke risikoen for å få hiv. Dersom du avslutter behandlingen, eller går glipp av den oppsatte timen for å få -injeksjoner, kan det hende du må ta andre legemidler eller forholdsregler for å redusere risikoen for å få hiv og muligens utvikle virusresistens.
 - **Informér lege eller sykepleier omgående** dersom du tror du blitt smittet med hiv. Det kan hende de vil ta flere tester for å forsikre seg om at du fortsatt ikke har hiv.
 - Hvis du får en influensalignende sykdom, kan det bety at du nylig har blitt smittet med hiv. Dette kan være tegn på hiv-infeksjon:
 - tretthet
 - feber
 - verking i ledd eller muskler
 - hodepine
 - oppkast eller diaré
 - utslett
 - nattesvette
 - forstørrede lymfeknuter i nakken eller lysken.
- **Informér lege eller sykepleier om eventuell influensalignende sykdom**, enten i måneden før du starter behandling med Yeytuo, eller når som helst mens du tar Yeytuo.

Snakk med lege eller sykepleier dersom du har flere spørsmål om hvordan du kan forhindre hiv.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til noen som veier mindre enn 35 kg, fordi det har ikke blitt undersøkt hos disse personene.

Andre legemidler og Yeytuo

Snakk med lege, sykepleier eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Yeytuo kan innvirke på andre legemidler. Dette kan forhindre at Yeytuo eller andre legemidler virker skikkelig, eller kan gjøre bivirkninger verre. I noen tilfeller kan det være nødvendig at legen eller sykepleieren justerer dosen din eller kontrollerer blodnivåene dine.

Legemidler som aldri skal brukes sammen med Yeytuo:

- **rifampicin**, brukes til å behandle visse bakterielle infeksjoner, slik som tuberkulose
- **karbamazepin, fenytoin**, brukes til å forhindre krampeanfall
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon og angst

→ Hvis du tar noen av disse legemidlene, **skal du ikke ta Yeytuo, og du skal snakke med lege eller sykepleier omgående.**

Snakk med lege eller sykepleier spesielt hvis du bruker:

- legemidler brukt til å behandle visse bakterielle infeksjoner, slik som tuberkulose, som inneholder:
 - rifabutin eller rifapentin
- antiepileptika brukt til å behandle epilepsi og forhindre krampeanfall, som inneholder:
 - okskarbazepin eller fenobarbital
- legemidler brukt til å behandle migrene, som inneholder:
 - dihydroergotamin eller ergotamin
- legemidler brukt til å behandle impotens og pulmonal hypertensjon, som inneholder:
 - sildenafil eller tadalafil
- legemiddel brukt til å behandle impotens, som inneholder:
 - vardenafil
- kortikosteroider (også kalt «steroider») tatt via munnen eller gitt som injeksjon og brukt til å behandle allergier, inflammatoriske tarmsykdommer og andre sykdommer som involverer betennelse i kroppen, som inneholder:
 - deksametason eller hydrokortison/kortison
- legemidler brukt til å redusere kolesterol, som inneholder:
 - lovastatin eller simvastatin
- antiarytmika brukt til å behandle hjerteproblemer, som inneholder:
 - digoksin
- legemidler brukt til å hjelpe deg med å sove, som inneholder:
 - midazolam eller triazolam
- antikoagulantia brukt til å forhindre og behandle blodpropper, som inneholder:
 - rivaroksaban, dabigatran eller edoxaban

→ Informer lege eller sykepleier hvis du bruker noen av disse legemidlene eller hvis du begynner å bruke noen av disse legemidlene under behandling med Yeytuo. Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte lege eller sykepleier.

Graviditet og amming

Snakk med lege, sykepleier eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med lege eller sykepleier.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at Yeytuo har noen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Yeytuo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Yeytuo

Du må ha en negativ hiv-test før du begynner å ta Yeytuo og før hver injeksjon.

Du tar tabletter via munnen, og lege eller sykepleier vil gi deg injeksjoner under huden (subkutan) når du begynner å bruke Yeytuo. Etter det vil du få injeksjoner hver 6. måned.

Dag 1:

- **To tabletter** tas via munnen. Disse kan tas med eller uten mat.
- **To injeksjoner** gis av lege eller sykepleier. De to injeksjonene vil bli gitt samtidig minst 5 centimeter fra hverandre og kan gis i abdomen (magen) eller låret.

Dag 2:

- **To tabletter** tas via munnen, som ovenfor.

Hver 6. måned:

- **To injeksjoner** gis av lege eller sykepleier, som ovenfor.

Dersom du har problemer med å svelge tablettene hel, kan du dele den i to. Ta begge tablethalvdelene én etter én for å få hel dose. Ikke oppbevar den delte tablettene.

Det er viktig at du møter til avtalte timer hver 6. måned (26. uke) for å få injeksjonene med Yeytuo. Dette vil bidra til å beskytte deg mot å få hiv.

- Avtal time hos lege eller sykepleier for å sikre at du får de neste injeksjonene til rett tid.
- Du må få de neste injeksjonene innen 28 uker etter siste injeksjon.

Dersom du tar for mye av Yeytuo

Kontakt lege, sykepleier eller apotek umiddelbart for råd. Dersom du tar mer enn den anbefalte dosen av Yeytuo, kan du ha økt risiko for bivirkninger (se avsnitt 4, Mulige bivirkninger).

Det er viktig at du ikke går glipp av en dose med Yeytuo tabletter.

Dersom du har glemt å ta tablettene, skal du kontakte lege, sykepleier eller apotek omgående.

Dersom du kaster opp innen 3 timer etter å ha tatt Yeytuo-tablettene, skal du kontakte lege eller sykepleier omgående og ta to tabletter til. Hvis du kaster opp mer enn 3 timer etter at du har tatt Yeytuo, trenger du ikke å ta flere tabletter før neste planlagte tabletter eller injeksjon.

Dersom du går glipp av en avtale for Yeytuo-injeksjon

- Dersom du tror at du ikke kan møte til en time for injeksjonene, skal du ringe legen eller sykepleieren så snart som mulig for å drøfte alternativer. Hvis du ikke kan møte til en oppsatt injeksjonstid, er det mulig midlertidig å ta Yeytuo-tabletter i stedet.
- **Bruk av Yeytuo tabletter hvis du ikke kan møte til en injeksjonstid**
 - **Ta én tablett via munnen hver 7. dag til injeksjonene gjenopptas.** Tablettene kan tas med eller uten mat.
 - Det er viktig å fortsette behandlingen med Yeytuo slik lege eller sykepleier anbefaler.

Ikke avbryt behandling med Yeytuo uten å snakke med lege eller sykepleier.

Bruk Yeytuo så lenge legen anbefaler det. Ikke avslutt behandlingen med mindre legen råder deg til det. Hvis du glemmer Yeytuo-injeksjoner eller tabletter, øker risikoen for å få hiv.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Yeytuo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Yeytuo

Virkestoff er lenakapavir. Hver tablett inneholder lenakapavirnatratrium tilsvarende 300 mg lenakapavir.

Andre innholdsstoffer er

Tablettkjerne

Mannitol (E 421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), krysskarmellosenatrium (E 468), kopovidon, magnesiumstearat (E 572), poloksamer (se avsnitt 2, *Yeytuo inneholder natrium*).

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E 1203), titandioksid (E 171), makrogol (E 1521), talkum (E 553b), gult jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Yeytuo ser ut og innholdet i pakningen

Yeytuo filmdrasjerte tabletter er beige, kapselformede, filmdrasjerte tabletter merket med «GSI» på den ene siden av tablett og «62L» på den andre siden av tablett. Yeytuo kommer i en boks med 4 tabletter. Hver boks inneholder et tørkemiddel av silikagel som må bli værende i boksen for å beskytte tablettene. Tørkemidlet av silikagel befinner seg i en separat pakning og må ikke svelges.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

KONKLUSJONER VEDRØRENDE ANMODNING OM MARKEDSFØRINGSBESKYTTELSE I ETT ÅR FREMLAGT AV DET EUROPEISKE LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **markedsføringsbeskyttelse i ett år**

CHMP vurderte data innsendt av innehaveren av markedsføringstillatelsen, tatt i betraktning bestemmelsene i artikkel 14(11) i forordning (EF) nr. 726/2004, og er av den oppfatning at den nye terapeutiske indikasjonen gir en vesentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende indikasjoner. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).