

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yeytuo 464 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda jednodawkowa fiolka zawiera sól sodową lenakapawiru, co odpowiada 463,5 mg lenakapawiru w 1,5 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Przezroczysty, żółty do brązowego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań jest wskazany w połączeniu z zasadami bezpiecznego seksu w profilaktyce przedekspozycyjnej (ang. pre-exposure prophylaxis, PrEP) w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 drogą płciową u dorosłych i młodzieży ze zwiększonym ryzykiem zakażenia HIV-1, o masie ciała co najmniej 35 kg (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Yeytuo powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w stosowaniu profilaktyki przeciwko zakażeniu HIV.

Każde wstrzyknięcie powinno być podane przez pracownika fachowego personelu medycznego.

U wszystkich osób należy wykonać badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HIV-1 przed rozpoczęciem stosowania lenakapawiru, przed każdym kolejnym wstrzyknięciem oraz dodatkowo, jeśli jest to uzasadnione klinicznie (patrz punkty 4.3 i 4.4). Zarówno wynik skojarzonego testu na obecność antygeny/przeciwciał, jak i wynik testu na obecność RNA HIV powinien być ujemny. Lekarzom przepisującym lek zaleca się zlecenie wykonania obu testów, nawet jeśli wynik testu wykrywającego RNA HIV będzie dostępny po rozpoczęciu stosowania lenakapawiru. Jeżeli nie jest dostępna połączona strategia testowania obejmująca oba testy, testy należy wykonać zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Yeytuo lekarz powinien dobrać pacjentów, dla których odpowiedni jest wymagany początkowy i kontynuacyjny (raz na 6 miesięcy) schemat podawania wstrzyknięć, oraz poinformować pacjentów o znaczeniu przestrzegania harmonogramu zaplanowanych wizyt mających na celu podanie produktu (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Schemat dawkowania produktu u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 35 kg obejmuje obowiązkowe dawkowanie początkowe (wstrzyknięcia podskórne i tabletki doustne), a następnie dawkowanie kontynuacyjne raz na 6 miesięcy (wstrzyknięcia podskórne) (tabela 1).

Tabletki doustne można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz ChPL produktu Yeytuo w postaci tabletek).

Tabela 1: Schemat dawkowania w przypadku rozpoczęcia oraz kontynuacji podawania lenakapawiru

Czas	
Dawka lenakapawiru: rozpoczęcie^a	
Dzień 1.	927 mg we wstrzyknięciu podskórnym (2 x wstrzyknięcie po 1,5 ml ^b) 600 mg doustnie (2 x tabletka 300 mg)
Dzień 2.	600 mg doustnie (2 x tabletka 300 mg)
Dawka lenakapawiru: kontynuacja	
Co 6 miesięcy (26 tygodni) ^c ± 2 tygodnie	927 mg we wstrzyknięciu podskórnym (2 x wstrzyknięcie po 1,5 ml ^b)

a Wymagane jest zastosowanie pełnego schematu dawkowania początkowego, obejmującego wstrzyknięcia podskórne i tabletki doustne; skuteczność lenakapawiru potwierdzono wyłącznie przy zastosowaniu tego schematu dawkowania.

b Dwa wstrzyknięcia, przy czym drugie wstrzyknięcie należy podać w odległości co najmniej 5 centymetrów od pierwszego wstrzyknięcia (patrz Sposób podawania).

c Licząc od daty ostatniego wstrzyknięcia.

Pominięta dawka

Przewidziane opóźnione wstrzyknięcia

W przypadku kontynuacji dawkowania, jeśli przewiduje się, że zaplanowane podanie wstrzyknięcia (raz na 6 miesięcy) będzie opóźnione o więcej niż 2 tygodnie, lenakapawir w postaci tabletek można stosować tymczasowo w ramach doustnego stosowania pomostowego (w razie potrzeby przez okres do 6 miesięcy), aż do wznowienia wstrzyknięć. Doustne stosowanie pomostowe należy rozpocząć w ciągu 26 do 28 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia. Schemat dawkowania obejmuje 300 mg (1 tabletka) przyjmowane doustnie raz na 7 dni. Należy wznowić kontynuację podawania dawek w postaci wstrzyknięć w ciągu 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki doustnej (patrz tabela 1).

Pominięte wstrzyknięcia

Jeśli, podczas okresu kontynuacji, upłynie więcej niż 28 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia i jeśli nie przyjmowano lenakapawiru w postaci tabletek w ramach doustnego stosowania pomostowego, to należy wznowić schemat dawkowania początkowego od dnia 1. (patrz tabela 1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru u osób w podeszłym wieku. Dane dotyczące stosowania lenakapawiru u osób w wieku 65 lat i starszych są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru u osób z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (ang. creatinine clearance, CrCl) ≥ 15 ml/min]. Nie badano stosowania lenakapawiru u osób ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl < 15 ml/min lub stosowanie terapii nerkozastępczej) (patrz punkt 5.2), w związku z tym lenakapawir należy stosować z zachowaniem ostrożności u tych osób.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A lub B według klasyfikacji Childa-Pugha). Nie badano stosowania lenakapawiru u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2), w związku z tym lenakapawir należy stosować z zachowaniem ostrożności u tych osób.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lenakapawiru u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 35 kg. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania podskórnego.

Lenakapawir w postaci roztworu do wstrzykiwań musi być podawany wyłącznie podskórnie w ścianę jamy brzusznej lub udo (dwa wstrzyknięcia, drugie wstrzyknięcie w odległości co najmniej 5 centymetrów od pierwszego wstrzyknięcia) przez pracownika fachowego personelu medycznego (patrz punkt 6.6). NIE wolno podawać śródskórnie (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca przygotowania i podania produktu leczniczego znajduje się w punkcie „Instrukcja użycia” w ulotce dołączonej do opakowania. „Instrukcja użycia” jest również dostępna w postaci karty dołączonej do zestawu do wstrzykiwań.

Po wstrzyknięciu lenakapawiru tworzy się podskórny magazyn leku, dzięki któremu lenakapawir jest powoli uwalniany z miejsca podania. U niektórych osób może to spowodować powstanie guzka w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkty 4.8 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie u osób z nieznanym statusem zakażenia HIV-1 (patrz punkt 4.4).

Równoczesne podawanie z silnymi induktorami CYP3A, P-gp i UGT1A1, takimi jak:

- leki przeciwprątkowe: ryfampicyna,
 - leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenytoina,
 - produkty ziołowe: ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)
- (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Strategia zapobiegania

Produkt Yeytuo należy stosować wyłącznie w celu zapobiegania zakażeniu HIV-1 u osób z potwierdzonym ujemnym wynikiem testu na HIV. Przed rozpoczęciem stosowania lenakapawiru należy potwierdzić ujemny wynik testu na HIV-1. U wszystkich osób należy wykonać ponowne badanie na obecność HIV-1 przed każdym kolejnym wstrzyknięciem lenakapawiru oraz dodatkowo, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

W przypadku podejrzenia niedawnego (< 1 miesiąca) narażenia na HIV-1 lub występowania objawów klinicznych wskazujących na ostre zakażenie HIV-1 należy ponownie potwierdzić status HIV-1.

Produkt Yeytuo należy stosować w celu zapobiegania zakażeniu HIV-1 w ramach strategii zmniejszania ryzyka zakażeń przenoszonych drogą płciową (ang. sexually transmitted infections, STI). Należy dobrać pacjentów, dla których odpowiedni jest wymagany początkowy i kontynuacyjny, obejmujący podawanie co 6 miesięcy, schemat podawania wstrzyknięć. Nieprzestrzeganie wymaganego początkowego i kontynuacyjnego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2) może prowadzić do zakażenia HIV-1. Pacjentom należy udzielić porad i wsparcia w zakresie przestrzegania schematu podawania lenakapawiru, stosowania innych środków zapobiegawczych w zakresie STI oraz informacji o znaczeniu wykonywania badań w kierunku HIV-1 i innych STI.

Średnie stężenia lenakapawiru w osoczu związane ze znaczną aktywnością przeciwwirusową osiągnięto do 2. dnia wymaganego dawkowania początkowego i utrzymywały się przez cały okres dawkowania wynoszący 26 tygodni (patrz punkt 5.2). Dokładny czas, jaki musi upłynąć od rozpoczęcia dawkowania początkowego lenakapawiru w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej HIV-1 do uzyskania maksymalnego stopnia ochrony przed zakażeniem HIV-1, nie jest znany.

Ryzyko rozwoju oporności

Lenakapawir nie zawsze jest skuteczny w zapobieganiu zakażeniu HIV-1 (patrz punkt 5.1). Istnieje ryzyko rozwoju oporności na lenakapawir, jeśli dojdzie do zakażenia HIV-1 przed lub w trakcie przyjmowania produktu Yeytuo lub po zaprzestaniu przyjmowania produktu Yeytuo. W celu zminimalizowania tego ryzyka, przed każdym kolejnym wstrzyknięciem, a także jeśli jest to klinicznie uzasadnione, konieczne jest potwierdzenie ujemnego wyniku testu na HIV-1. Produkt Yeytuo sam w sobie nie stanowi pełnego schematu leczenia zakażenia HIV-1. U niektórych osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1, które przyjmowały wyłącznie produkt Yeytuo, zaobserwowano mutacje. Osoby, u których potwierdzono zakażenie HIV-1, muszą natychmiast rozpocząć pełny schemat leczenia HIV-1 w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju oporności.

Właściwości związane z długim działaniem

Resztkowe stężenia lenakapawiru mogą utrzymywać się w krążeniu ogólnoustrojowym przez dłuższy okres (do 12 miesięcy lub dłużej).

Stężenia takie mogą mieć wpływ na ekspozycję na inne produkty lecznicze (np. wrażliwe substraty CYP3A i (lub) P-gp), których podawanie rozpoczęto w okresie 9 miesięcy po podaniu podskórnym ostatniej dawki lenakapawiru (patrz punkt 4.5).

Jeśli stosowanie lenakapawiru zostanie przerwane i wskazane jest kliniczne kontynuowanie profilaktyki przedekspozycyjnej, należy rozważyć alternatywne formy profilaktyki przedekspozycyjnej i wdrożyć w ciągu 28 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia lenakapawiru.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w razie nieprawidłowego podania

Nieprawidłowe podanie (wstrzyknięcie śródskórne) wiązało się z ciężkimi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicą i owrzodzeniem. Produkt Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać wyłącznie podskórnie (patrz punkt 4.2).

Wolno ustępujące lub nieustępujące guzki i stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia

Podanie produktu Yeytuo może powodować reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reactions, ISR), w tym guzki i stwardnienia. Fachowy pracownik służby zdrowia powinien poinformować pacjentów o tym, że ustąpienie guzków i stwardnień w miejscu wstrzyknięcia może nastąpić później niż w przypadku innych ISR lub nie nastąpić wcale (patrz punkt 4.8). Mechanizm utrzymywania się u niektórych osób guzków w miejscu wstrzyknięcia nie jest w pełni znany, ale może być związany z obecnością leku pod skórą i związaną z tym reakcją organizmu na obecność ciała obcego w miejscu wstrzyknięcia. Nieustępujące reakcje w miejscu wstrzyknięcia powinny podlegać monitorowaniu klinicznemu.

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Nie zaleca się równoczesnego podawania z produktami leczniczymi, które są umiarkowanymi induktorami CYP3A oraz P-gp (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A, P-gp i UGT1A1 jednocześnie (tzn. wszystkie 3 szlaki) (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na wstrzyknięcie, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę lenakapawiru

Lenakapawir jest substratem CYP3A, P-gp i UGT1A1. Silne induktory CYP3A, P-gp i UGT1A1 mogą znacznie zmniejszać stężenie lenakapawiru w osoczu, co może powodować zmniejszenie skuteczności lenakapawiru. Równoczesne podawanie lenakapawiru z silnymi induktorami CYP3A, P-gp i UGT1A1 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Umiarkowane induktory CYP3A i P-gp mogą zmniejszać stężenie lenakapawiru w osoczu. Nie zaleca się równoczesnego podawania lenakapawiru z umiarkowanymi induktorami CYP3A i P-gp (patrz punkt 4.4).

Silne inhibitory CYP3A, P-gp, i UGT1A1 łącznie (tzn. wszystkie 3 szlaki) mogą znacznie zwiększać stężenie lenakapawiru w osoczu, dlatego też nie zaleca się ich równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).

Silne inhibitory samego CYP3A4 lub silne inhibitory CYP3A4 i P-gp łącznie nie powodują klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji na lenakapawir.

Wpływ lenakapawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Lenakapawir jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A i inhibitorem P-gp. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania lenakapawiru równocześnie z wrażliwym substratem CYP3A i (lub) P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym. Lenakapawir nie jest klinicznie istotnym inhibitorem BCRP i nie jest inhibitorem OATP.

Dane kliniczne dotyczące interakcji lenakapawiru z innymi lekami pochodzą z badań przeprowadzonych z lenakapawirem podawanym doustnie. Dane kliniczne dotyczące interakcji z innymi lekami dla lenakapawiru podawanego podskórnie nie są dostępne.

Tabela 2: Interakcje pomiędzy produktem Yeytuo i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Yeytuo
LEKI PRZECIWPŁĄTKOWE		
Ryfampicyna ^{a,b} (600 mg raz na dobę) (silny induktor CYP3A oraz induktor P-gp i UGT)	Lenakapawir: AUC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 55%	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna Ryfapentyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie ryfabutyny lub ryfapentyny może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Yeytuo
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina Fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Okskarbazepina Fenobarbital	Równoczesne podawanie karbamazepiny, okskarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny z lenakapawirem może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zastosowanie innych leków przeciwdrgawkowych.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie ziela dziurawca zwyczajnego może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu.	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
Atazanawir/kobicystat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg raz na dobę) (silny inhibitor CYP3A oraz inhibitor UGT1A1 i P-gp)	Lenakapawir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Równoczesne podawanie lenakapawiru i silnych inhibitorów CYP3A, P-gp i UGT1A1 nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
Efawirenz ^{b,c,d} (600 mg raz na dobę) (umiarkowany induktor CYP3A oraz induktor P-gp)	Lenakapawir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
Kobicystat ^{b,c,d} (150 mg raz na dobę) (silny inhibitor CYP3A oraz inhibitor P-gp)	Lenakapawir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru.
Darunawir/kobicystat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg raz na dobę) (silny inhibitor CYP3A oraz inhibitor i induktor P-gp)	Lenakapawir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Alafenamid tenofowiru ^{c,e} (25 mg) (substrat P-gp)	Alafenamid tenofowiru: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofowir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki alafenamidu tenofowiru.
POCHODNE ALKALOIDÓW SPORYSZU		
Dihydroergotamina Ergotamina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania dihydroergotaminy lub ergotaminy z lenakapawirem.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Yeytuo
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Wardenafil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie inhibitorów PDE-5 w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Stosowanie inhibitorów PDE-5 w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego: Nie zaleca się równoczesnego podawania z tadalafillem. Stosowanie inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji: Sildenafil: zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg. Wardenafil: nie więcej niż 5 mg na 24 godziny. Tadalafil: - Stosowanie doraźne: nie więcej niż 10 mg na 72 godziny. - Stosowanie raz na dobę: nie przekraczać dawki 2,5 mg.
KORTYKOSTEROIDY (stosowane ogólnoustrojowo)		
Deksametazon Hydrokortyzon/kortyzon	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie kortykosteroidów w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem. Stężenie lenakapawiru w osoczu może być zmniejszone w przypadku równoczesnego ogólnoustrojowego podawania deksametazonu.	Równoczesne podawanie lenakapawiru z kortykosteroidami, w przypadku których ekspozycja jest znacząco zwiększona przez inhibitory CYP3A, może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki początkowej i zwiększać ostrożnie dawkowanie, monitorując bezpieczeństwo. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego ogólnoustrojowego podawania deksametazonu z lenakapawirem, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania. Należy rozważyć zastosowanie innych kortykosteroidów.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Leczenie lowastatyną oraz symwastatyną należy rozpocząć od najmniejszej dawki początkowej i zwiększać ostrożnie dawkowanie, monitorując bezpieczeństwo (np. w kierunku miopatii).
Atorwastatyna		Nie jest konieczne dostosowanie dawki atorwastatyny.
Pitawastatyna ^{c,c} (dawka pojedyncza 2 mg; równocześnie z lenakapawirem lub 3 dni po jego podaniu) (substrat OATP)	Pitawastatyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki pitawastatyny ani rozuwastatyny.
Rozuwastatyna ^{c,c} (dawka pojedyncza 5 mg) (substrat BCRP i OATP)	Rozuwastatyna: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Yeytuo
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie digoksyny w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie terapeutyczne digoksyny.
LEKI USPOKAJAJĄCE I (LUB) NASENNE		
Midazolam ^{c,e} (dawka pojedyncza 2,5 mg; doustnie; podanie równoczesne) (substrat CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hydroksymidazolam ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania midazolamu lub triazolamu z lenakapawirem.
Midazolam ^{c,e} (dawka pojedyncza 2,5 mg; doustnie, 1 dzień po podaniu lenakapawiru) (substrat CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hydroksymidazolam ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie triazolamu w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Bezpośrednio działające doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. <i>direct oral anticoagulants</i> , DOAC) Rywaroksaban Dabigatran Edoksaban	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie DOAC w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia krwawienia konieczne może być dostosowanie dawki DOAC. Należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego danego DOAC w celu uzyskania informacji na temat stosowania w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i (lub) inhibitorami P-gp.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol ^{a,b,h} (400 mg dwa razy na dobę/200 mg dwa razy na dobę) (silny inhibitor CYP3A)	Lenakapawir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru.
Itrakonazol Ketokonazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie lenakapawiru w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z itrakonazolem lub ketokonazolem.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Yeytuo
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H2		
Famotydyna ^{a,b} (40 mg raz na dobę, 2 godziny przed podaniem lenakapawiru)	Famotydyna: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki famotydyny.
DOUSTNE LUB DŁUGO DZIAŁAJĄCE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Długo działające środki antykoncepcyjne: Octan medroksyprogesteronu Etonogestrel Enantan noretysteronu	Dotychczas uzyskane dane nie wskazują na występowanie klinicznie istotnych zmian przy ekspozycji na długo działające środki antykoncepcyjne.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki doustnych lub długo działających środków antykoncepcyjnych.
Doustne środki antykoncepcyjne: Etynyloestradiol Progestyny	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie doustnych środków antykoncepcyjnych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	
HORMONY STOSOWANE W CELU UZGODNIENIA PŁCI (feminizujące lub maskulinizujące)		
Estradiol Testosteron	Dotychczas uzyskane dane nie wskazują na występowanie klinicznie istotnych zmian przy ekspozycji na estradiol i testosteron.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki tych hormonów podawanych w celu uzgodnienia płci.
Antyandrogeny Progestogen	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	

a Na czczo.

b Badanie przeprowadzone z zastosowaniem lenakapawiru w pojedynczej dawce 300 mg podanej doustnie.

c Po posiłku.

d Te przeciwretrowirusowe produkty lecznicze są sondami dla wspomnianych enzymów/transporterów i nie należy ich podawać równocześnie z lenakapawirem w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej (PrEP).

e Badanie przeprowadzone z zastosowaniem lenakapawiru w pojedynczej dawce 600 mg podanej po schemacie dawek nasycających (600 mg dwa razy na dobę przez 2 dni); pojedynczą dawkę 600 mg lenakapawiru podawano doustnie z każdym równocześnie podawanym produktem leczniczym.

f Alafenamid tenofowiru jest przekształcany *in vivo* do tenofowiru.

g Główny czynny metabolit midazolamu.

h Badanie przeprowadzone z zastosowaniem worykonazolu w dawce nasycającej (400 mg dwa razy na dobę przez jeden dzień), a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg dwa razy na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Osoby w wieku rozrodczym

Osoby w wieku rozrodczym należy poinformować o właściwościach związanych z długim działaniem lenakapawiru w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Jeśli kobieta planuje ciążę, powinna omówić korzyści i ryzyko związane z rozpoczęciem lub kontynuowaniem stosowania produktu Yeytuo w czasie ciąży.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane (130 ciąż zakończonych porodem) dotyczące stosowania lenakapawiru u kobiet w ciąży. Odsetek występowania niekorzystnych wyników dotyczących przebiegu ciąży u uczestniczek przyjmujących produkt Yeytuo był podobny do zgłaszanych odsetków referencyjnych.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Można rozważyć stosowanie produktu Yeytuo w okresie ciąży, jeśli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Lenakapawir przenika do mleka ludzkiego. U niemowląt karmionych piersią przez kobiety, które zaszły w ciążę w trakcie przyjmowania produktu Yeytuo, wykryto małe stężenia lenakapawiru (patrz punkt 5.2). Brak wystarczających danych dotyczących wpływu lenakapawiru na noworodki i (lub) niemowlęta.

Można rozważyć stosowanie produktu Yeytuo w okresie karmienia piersią, jeśli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu lenakapawiru na płodność mężczyzn lub kobiet. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu lenakapawiru na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przewiduje się, że produkt Yeytuo nie będzie miał wpływu lub będzie wywierał nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniu PURPOSE 1 i PURPOSE 2 były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (odpowiednio 71% i 85%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania ^a	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^b

a Częstość oparta na wszystkich działaniach niepożądanych w badaniu PURPOSE 1 i PURPOSE 2 (patrz punkt 5.1) przypisywanych przez badacza lenakapawirovi (lub procedurze).

b Obejmują powstanie guzka w miejscu wstrzyknięcia, ból, stwardnienie, rumień, opuchliznę, świąd, zasinienie, uczucie ciepła, przebarwienie, obrzęk, owrzodzenie, krwiak, krwotok i dyskomfort.

Opis działań niepożądanych związanych ze wstrzyknięciem

Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. local injection site reactions, ISR)

PURPOSE 1

W badaniu PURPOSE 1, u 71% uczestników otrzymujących lenakapawir wystąpiły ISR, w porównaniu z 38% uczestników otrzymujących wstrzyknięcia z placebo (oraz emtrycyabinę/alafenamid tenofowiru [FTC/TAF] lub emtrycyabinę/fumaran tenofowiru dizoproksylu [FTC/TDF]). U większości uczestników, którzy przyjmowali lenakapawir, wystąpiły ISR o nasileniu łagodnym (stopień 1., 50%) lub umiarkowanym (stopień 2., 21%). U 4 (0,2%) uczestników wystąpiły ISR stopnia 3., które obejmowały owrzodzenie i guzek. Z powodu ISR przerwano podawanie lenakapawiru u 4 (0,2%) uczestników.

Guzki: wystąpienie guzka w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 66% uczestników przyjmujących lenakapawir, ta reakcja ustępowała wolniej niż pozostałe ISR. Mediana czasu utrzymywania się guzków wynosiła 274 (180, 407) dni. W przypadku zdarzeń w postaci guzków w miejscu wstrzyknięcia związanych ze wstrzyknięciami lenakapawiru w dniu 1., mediana czasu do ustąpienia 70% z nich wyniosła 276 dni.

Inne ISR: inne ISR zgłoszone u ponad 2% uczestników, którzy przyjmowali lenakapawir, obejmowały ból (34%), opuchliznę (5%), stwardnienie (4%) i świąd (3%). Mediana czasu utrzymywania się ISR, z wyjątkiem guzków i stwardnień, wyniosła 9 (4 do 30) dni.

PURPOSE 2

W badaniu PURPOSE 2, u 85% uczestników otrzymujących lenakapawir wystąpiły ISR, w porównaniu z 70% uczestników otrzymujących wstrzyknięcia z placebo (oraz FTC/TDF). U większości uczestników wystąpiły ISR o nasileniu łagodnym (stopień 1., 66%) lub umiarkowanym (stopień 2., 18%). U 14 (0,6%) uczestników wystąpiły ISR stopnia 3., które obejmowały owrzodzenie, ból, rumień, obrzęk i zapalenie skóry. Z powodu ISR przerwano podawanie lenakapawiru u 26 (1,2%) uczestników.

Guzki: wystąpienie guzka w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 65% uczestników, ta reakcja ustępowała wolniej niż pozostałe ISR. Mediana czasu utrzymywania się guzków wynosiła 239 (163, 362) dni. W przypadku zdarzeń w postaci guzków w miejscu wstrzyknięcia związanych ze wstrzyknięciami lenakapawiru w dniu 1., mediana czasu do ustąpienia 70% z nich wyniosła 269 dni.

Inne ISR: inne ISR zgłoszone u ponad 2% uczestników, którzy przyjmowali lenakapawir, obejmowały ból (58%), rumień (18%), stwardnienie (16%), opuchliznę (7%), świąd (4%), zasinienie (3%) i uczucie ciepła (2%). Mediana czasu utrzymywania się ISR, z wyjątkiem guzków i stwardnień, wyniosła 4 (2 do 8) dni.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo lenakapawiru oceniono u 59 nastolatków w wieku od 16 do < 18 lat i o masie ciała ≥ 35 kg w badaniu PURPOSE 1 i PURPOSE 2. Działania niepożądane u młodzieży były takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy monitorować stan pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Leczenie przedawkowania produktu Yeytuo polega na ogólnym postępowaniu wspomagającym, w tym monitorowaniu czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ lenakapawir wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, mało prawdopodobne jest usunięcie jego znaczącej ilości z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX31

Mechanizm działania

Lenakapawir jest wieloetapowym, selektywnym inhibitorem czynności kapsydu HIV-1, który wiąże się bezpośrednio z połączeniem pomiędzy białkowymi podjednostkami kapsydu (ang. capsid protein, CA). Lenakapawir hamuje replikację HIV-1 przez zakłócanie wielu niezbędnych etapów cyklu życia wirusa, w tym zależnego od kapsydu wychwyty przez jądro prowirusowego DNA HIV-1 (przez blokowanie importu przez jądro białek wiążących z kapsydem), składania i uwalniania wirusa (przez zakłócanie czynności Gag/Gag-Pol, powodujące zmniejszenie wytwarzania podjednostek CA) oraz tworzenia kapsydu (poprzez zakłócenie tempa łączenia podjednostek kapsydu, co prowadzi do powstania zniekształconych kapsydów).

Działanie przeciwwirusowe i selektywność *in vitro*

Przeciwwirusowe działanie lenakapawiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (ang. peripheral blood mononuclear cells, PBMC), pierwotnych monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach T CD4⁺. Wartości EC₅₀ i selektywności (CC₅₀/EC₅₀) wynosiły, odpowiednio, od 30 do 190 pM i 140 000 do > 1 670 000, dla HIV-1 typu dzikiego (ang. wild type, WT). Skorygowana względem białka wartość EC₉₅ lenakapawiru wynosiła 4 nM (3,87 ng/ml) w linii limfocytów T MT-4 dla HIV-1 typu dzikiego.

Lenakapawir wykazał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej wobec wszystkich grup HIV-1 (M, N, O), w tym podtypów A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapawir był od 15- do 25-krotnie mniej aktywny wobec izolatów HIV-2 w porównaniu do HIV-1.

Oporność

W hodowli komórkowej

W hodowli komórkowej wyselekcjonowano warianty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na lenakapawir. W selekcji wariantów opornych na lenakapawir w warunkach *in vitro* zidentyfikowano 7 mutacji w CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S i T107N, występujących pojedynczo lub w skojarzeniu dwóch. Fenotypowa wrażliwość na lenakapawir była zmniejszona od 4- do > 3 226-krotnie w porównaniu do wirusa WT.

W badaniach klinicznych

Wśród uczestników badania PURPOSE 1 w grupie lenakapawiru odnotowano 2 zakażenia incydentalne (zakażenia, które wystąpiły po rozpoczęciu stosowania lenakapawiru w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej HIV-1). Do obu zakażeń doszło po przeprowadzeniu analizy

pierwotnej. Genotypowanie wirusa u jednego uczestnika nie wykazało żadnych substytucji kapsydu związanych z opornością na lenakapawir. U drugiego uczestnika miano wirusa było za małe, aby można było przeprowadzić genotypowanie.

Wśród uczestników badania PURPOSE 2 w grupie lenakapawiru odnotowano 3 zakażenia incydentalne. Do jednego zakażenia doszło po przeprowadzeniu analizy pierwotnej. U 3 uczestników wykryto wirusy z substytucjami związanymi z opornością na lenakapawir, 2 z N74D i 1 z Q67H/K70R.

Oporność krzyżowa

Działanie przeciwwirusowe lenakapawiru określono w warunkach *in vitro* wobec szerokiego spektrum szczepów HIV-1 z mutacją ukierunkowaną oraz pobranych od pacjentów izolatów HIV-1 z opornością na 4 główne klasy leków przeciwretrowirusowych (NRTI, NNRTI, INSTI i PI; n = 58), jak również wirusów opornych na inhibitory dojrzewania (n = 32) i wirusów opornych na klasę inhibitorów wejścia (ang. entry inhibitor, EI) (fostemsawir, ibalizumab, marawirok i enfuwirtyd; n = 42). Dane te wskazały, że lenakapawir zachował pełną aktywność wobec wszystkich badanych wariantów, wykazując nienakładający się profil oporności. Ponadto działanie przeciwwirusowe lenakapawiru wobec izolatów pobranych od pacjentów nie zmieniło się w obecności naturalnie występujących polimorfizmów Gag.

Wpływ na zapis EKG

W badaniu oceniającym QT/QTc prowadzonym w grupach równoległych, lenakapawir nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na odstęp QTcF. Przy ekspozycji na lenakapawir większej od terapeutycznej (16-krotnie większej niż ekspozycje terapeutyczne na lenakapawir), przewidywane średnie (górna wartość 90% przedziału ufności) zwiększenie odstępu QTcF wyniosło 2,6 (4,8) ms, i nie stwierdzono związku ($p = 0,36$) pomiędzy obserwowanym stężeniem lenakapawiru w osoczu a zmianą QTcF.

Dane kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenakapawiru w zapobieganiu zakażeniu HIV-1 oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych substancją czynną, międzynarodowych badaniach (PURPOSE 1 i PURPOSE 2).

PURPOSE 1

To badanie przeprowadzono wśród aktywnych seksualnie kobiet cispłciowych. Uczestniczki zrandomizowano do przyjmowania lenakapawiru zgodnie z zalecanym schematem dawkowania (patrz tabela 1, punkt 4.2; n=2 134), raz na dobę FTC/TAF (n=2 136) lub raz na dobę FTC/TDF (n=1 068) w stosunku 2:2:1.

Mediana wieku uczestniczek wyniosła 21 lat (zakres 16–26 lat), a 99,9% z nich stanowiły osoby rasy czarnej. Charakterystyka wyjściowa randomizowanych uczestniczek była podobna do charakterystyki populacji poddanej badaniu przesiewowemu.

Skuteczność lenakapawiru ustalono, porównując częstość występowania zakażeń HIV-1 w grupie lenakapawiru z częstością występowania zakażeń HIV-1 w grupie FTC/TDF. U żadnej (0%) uczestniczki z grupy lenakapawiru nie zaobserwowano zakażenia incydentalnego HIV-1, podczas gdy w grupie FTC/TDF odnotowano ich 16 (1,5%). Wykazano przewagę lenakapawiru w zakresie 100% zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 w porównaniu z FTC/TDF (tabela 4).

Tabela 4: Ogólne wyniki zakażeń HIV-1 w badaniu PURPOSE 1

	Lenakapawir n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Odsetek częstości (95% CI)
Osobo-lata	1 939	949	-
Zakażenia HIV-1 (odsetek zapadalności na 100 osobo-lat)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapawir/ FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

CI = przedział ufności

PURPOSE 2

To badanie przeprowadzono wśród aktywnych seksualnie mężczyzn cisplciowych, kobiet transplciowych, mężczyzn transplciowych i osób niebinarnych. Uczestników zrandomizowano do przyjmowania lenakapawiru zgodnie z zalecanym schematem dawkowania (patrz tabela 1, punkt 4.2; n = 2 179) lub raz na dobę FTC/TDF (n = 1 086) w stosunku 2:1.

Mediana wieku uczestników wyniosła 29 lat (zakres 17–74 lat); 33% było rasy białej, 27% rasy czarnej, 13% stanowiły osoby pochodzenia azjatyckiego, 63% stanowiły osoby pochodzenia hiszpańskiego/latynoskiego; 22% określiło się jako osoby o zróżnicowanej płci (kobiety transplciowe, mężczyźni transplciowi i osoby niebinarne); a 1% miało ponad 65 lat. Charakterystyka wyjściowa randomizowanych uczestników była podobna do charakterystyki populacji poddanej badaniu przesiewowemu.

Skuteczność lenakapawiru ustalono, porównując częstość występowania zakażeń HIV-1 w grupie lenakapawiru z częstością występowania zakażeń HIV-1 w grupie FTC/TDF. U 2 (0,1%) uczestników z grupy lenakapawiru zaobserwowano zakażenia incydentalne HIV-1, podczas gdy w grupie FTC/TDF odnotowano ich 9 (0,8%). Wykazano przewagę lenakapawiru w zakresie 89% zmniejszenia ryzyka w porównaniu z FTC/TDF (tabela 5). Zakażenia HIV-1 u dwóch uczestników przyjmujących lenakapawir zdiagnozowano za pomocą standardowych testów serologicznych na obecność HIV.

Tabela 5: Ogólne wyniki zakażeń HIV-1 w badaniu PURPOSE 2

	Lenakapawir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Odsetek częstości (95% CI)
Osobo-lata	1 938	967	-
Zakażenia HIV-1 (odsetek zapadalności na 100 osobo- lat)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapawir/ FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p < 0,00245

CI = przedział ufności

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań lenakapawiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu zakażeniu HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie*****Podanie podskórne***

Bezwzględna biodostępność po podaniu podskórnym lenakapawiru wynosiła 91% na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Podawany podskórnie lenakapawir tworzy magazyn leku, w wyniku czego lenakapawir jest powoli uwalniany z miejsca podania, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po 84 dniach od podania dawki.

Podanie doustne

Lenakapawir wchłania się po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu około 4 godziny po podaniu lenakapawiru. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym lenakapawiru jest mała, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (około 4 do 7%). Lenakapawir jest substratem P-gp.

Wartości AUC, C_{max} i T_{max} lenakapawiru były porównywalne po podaniu razem z posiłkiem niskotłuszczowym (~400 kcal, 25% tłuszczu) lub wysokotłuszczowym (~1 000 kcal, 50% tłuszczu), w porównaniu do podania go na czczo. Lenakapawir w postaci doustnej można podawać niezależnie od posiłków.

Parametry farmakokinetyczne

Szacunkowe parametry farmakokinetyki populacyjnej dla lenakapawiru po podaniu doustnym i podskórnym uczestnikom dorosłym i młodzieży (o masie ciała co najmniej 35 kg) przedstawiono w tabeli 6. Podobne wartości ekspozycji są osiągane, gdy lenakapawir podaje się podskórnie w ścianę jamy brzusznej lub udo.

Tabela 6: Parametry farmakokinetyczne lenakapawiru po podaniu doustnym i podskórnym uczestnikom dorosłym i młodzieży otrzymującym produkt Yeytuo

Parametr Średnia (%CV) ^{a,b}	Dzień 1. do końca tygodnia 26.	Stan stacjonarny
AUC _{tau} (h•ng/ml)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
C_{max} (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C_{trough} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = współczynnik zmienności

a Symulowane wartości ekspozycji na podstawie analizy PK populacyjnej.

b Średnie stężenia lenakapawiru w osoczu osiągnęły współczynnik hamujący 4 (ang. inhibitory quotient 4, IQ4; 4-krotnie wyższy niż 95% stężenie skuteczne skorygowane względem białka *in vitro*) związany ze znaczną aktywnością przeciwwirusową do 2. dnia wymaganego dawkowania początkowego i utrzymywały się powyżej IQ4 przez cały okres dawkowania wynoszący 26 tygodni.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji lenakapawiru w stanie stacjonarnym wynosiła 1 657 litrów na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Lenakapawir wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (99,8%).

Metabolizm

Po podaniu pojedynczej dożyłnej dawki znakowanego radioaktywnie lenakapawiru zdrowym uczestnikom, 76% całkowitej radioaktywności wykryto w kale, a < 1% w moczu. Lenakapawir w postaci niezmienionej był główną frakcją obecną w osoczu (69%) i kale (33%). Metabolizm odgrywa drugorzędną rolę w eliminacji lenakapawiru. Lenakapawir jest metabolizowany przez utlenianie, N-dealkilację, uwodornienie, hydrolizę amidów, glukuronidację, sprzęganie z heksozą, sprzęganie z pentozą i sprzęganie z glutationem, głównie przez CYP3A i UGT1A1. Żaden pojedynczy krążący metabolit nie był odpowiedzialny za > 10% ekspozycji związanej z lekiem obecnym w osoczu.

Eliminacja

Mediana okresu półtrwania po podaniu doustnym i podskórnym wynosiła, odpowiednio, od 10 do 12 dni i od 8 do 12 tygodni. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, ogólnoustrojowy klirens lenakapawiru wynosił 3,4 l/godzinę.

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka lenakapawiru po pojedynczym podaniu doustnym jest nielineowa i mniej niż proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 50 do 1 800 mg.

Farmakokinetyka lenakapawiru po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym (309 mg/ml) jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 309 do 927 mg.

Inne szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, tożsamość płciowa, rasa, pochodzenie etniczne i masa ciała

Analizy farmakokinetyki populacyjnej z wykorzystaniem danych z badań z udziałem dorosłych, w tym ograniczonej liczby uczestników w podeszłym wieku ($n = 19$; od ≥ 65 do 78 lat) i młodzieży o masie ciała co najmniej 35 kg, nie wykazały żadnych klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na lenakapawir związanych z wiekiem, płcią przypisaną przy urodzeniu, tożsamością płciową, rasą, pochodzeniem etnicznym lub masą ciała.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki wynoszącej 300 mg lenakapawiru oceniano w dedykowanym badaniu I fazy z udziałem uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Średnie wartości ekspozycji na lenakapawir (całkowity i niezwiązany) były od 1,47- do 2,84-krotnie oraz od 2,61- do 5,03-krotnie większe dla, odpowiednio, AUC_{inf} i C_{max} , u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) w porównaniu do uczestników z prawidłową czynnością wątroby. Jednakże, takie zwiększenie nie jest uważane za istotne klinicznie, biorąc pod uwagę zależność odpowiedzi od ekspozycji na lenakapawir. Nie badano farmakokinetyki lenakapawiru u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki wynoszącej 300 mg lenakapawiru oceniano w dedykowanym badaniu z udziałem uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany klirens kreatyniny ≥ 15 i < 30 ml/minutę). Parametry ekspozycji na lenakapawir były zwiększone (84% i 162% dla, odpowiednio, AUC_{inf} i C_{max}) u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek; jednakże takie zwiększenie nie zostało uznane za istotne klinicznie. Nie badano farmakokinetyki lenakapawiru u osób ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym u osób dializowanych (patrz punkt 4.2). Ponieważ lenakapawir wiąże się w około 99,8% z białkami osocza, nie oczekuje się, aby dializa zmieniła ekspozycję na lenakapawir.

Ciąża

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na lenakapawir w czasie ciąży i po porodzie w porównaniu z ekspozycją na lenakapawir u uczestniczek niebędących w ciąży.

Laktacja

Mediana (Q1, Q3) stężenia lenakapawiru w mleku ludzkim w stosunku do stężenia w osoczu matki u uczestniczek ($n = 102$ dopasowanych par), które przyjmowały produkt Yeytuo, wynosiła 0,52 (0,38; 0,77). Mediana (Q1, Q3) stężenia w osoczu niemowlęcia ($n = 98$) wynosiła 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) w porównaniu do mediany (Q1, Q3) dopasowanego stężenia w osoczu matki ($n = 96$) wynoszącej 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Mediana (Q1, Q3) stosunku stężenia lenakapawiru w osoczu niemowlęcia do stężenia w osoczu matki w przypadku niemowląt ($n = 98$ dopasowanych par) karmionych piersią przez uczestniczki przyjmujące produkt Yeytuo wyniosła 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Lenakapawir nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności.

Lenakapawir nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na transgenicznym myszach rasH2 w dawkach do 300 mg/kg mc./dawkę podawanych co 13 tygodni, co powodowało ekspozycję około 88 razy większą niż ekspozycja u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki dla ludzi (ang. recommended human dose, RHD).

W trwającym 2 lata badaniu dotyczącym działania rakotwórczego przeprowadzonym na szczurach stwierdzono pierwotne mięsaki podskórne spowodowane leczeniem lenkapawirem, związane z włóknieniem oraz stanem zapalnym w miejscach wstrzyknięć, u zwierząt, którym podawano 927 mg/kg mc./dawkę co 13 tygodni. U 11 ze 110 zwierząt mięsaki wystąpiły przy dużej dawce, przy czym każde ze zwierząt miało do 16 miejsc wstrzyknięć, co odpowiada częstotliwości występowania wynoszącej <1% ogółu miejsc wstrzyknięć u zwierząt, które otrzymywały dużą dawkę. Stężenia leku w miejscach wstrzyknięć, gdzie zachodzi przedłużone uwalnianie, były trudne do oznaczenia, jednakże w kontekście ogólnoustrojowej dawki 927 mg/kg mc. odpowiada 44-krotności ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. Na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. no-observed-adverse-effect level, NOAEL), dawka 309 mg/kg mc. odpowiada 25-krotności ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. Szczury są podatne na powstawanie mięsaków w miejscu podskórnego wstrzyknięcia, jednakże nie można wykluczyć znaczenia klinicznego u ludzi, biorąc pod uwagę długi czas utrzymywania się leku. Nie stwierdzono nowotworów związanych z ogólnoustrojową ekspozycją na lenakapawir stosowany w jakiegokolwiek dawce.

U potomstwa samic szczurów i królików, którym podawano lenakapawir w czasie ciąży, nie wykazano znaczącego działania toksycznego na rozwój.

U szczurów lenakapawir nie miał wpływu na płodność samców i samic przy ekspozycji maksymalnie 9-krotnie (samce) i 6-krotnie (samice) większej od ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. U szczurów i królików lenakapawir nie miał wpływu na rozwój zarodka i płodu przy ekspozycji maksymalnie, odpowiednio, 20-i 159-krotnie większej od ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. U szczurów lenakapawir nie miał wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy przy ekspozycji maksymalnie 6-krotnie większej od ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol (E1521)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po pobraniu roztworu do strzykawek, wstrzyknięcia należy wykonać natychmiast. Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu leczniczego przez 4 godziny w temperaturze 25°C, poza opakowaniem.

Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania po przygotowaniu do podania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym zewnętrznym tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Yeytuo roztwór do wstrzykiwań dostępny jest w postaci zestawu do podawania zawierającego:

- 2 fiolki z przezroczystego szkła, każda zawierająca 1,5 ml roztworu do wstrzykiwań. Fiolki są zabezpieczone zamknięciem gumowym z elastomeru butylowego oraz kapsłem aluminiowym z wieczkiem typu „flip-off”;
- 2 igły do pobierania (18G, 40 mm), 2 jednorazowe strzykawki i 2 igły z zabezpieczeniem do wstrzyknięć podskórnych (22G; 13 mm).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy stosować zasady aseptyki. Przed podaniem należy obejrzeć roztwór w fiolkach pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Produkt Yeytuo roztwór do wstrzykiwań jest roztworem o barwie żółtej do brązowej. Nie stosować produktu Yeytuo roztwór do wstrzykiwań, jeśli roztwór jest przebarwiony lub zawiera cząstki stałe. Po pobraniu roztworu z fiolek wstrzyknięcia podskórne należy podać jak najszybciej.

Elementy zestawu do wstrzykiwań są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Igła w rozmiarze 18G służy wyłącznie do pobierania. W celu podania pełnej dawki wymagane jest podanie dwóch wstrzyknięć po 1,5 ml.

Pełna instrukcja stosowania i przygotowania produktu Yeytuo roztwór do wstrzykiwań dostępna jest w ulotce dołączonej do opakowania (patrz „Instrukcja stosowania”).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1976/002

- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yeytuo 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową lenakapawiru, co odpowiada 300 mg lenakapawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Beżowa tabletki powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 10 mm x 21 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie tabletki oraz „62L” na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Yeytuo tabletki jest wskazany w połączeniu z zasadami bezpiecznego seksu w profilaktyce przedekspozycyjnej (ang. pre-exposure prophylaxis, PrEP) w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 drogą płciową u dorosłych i młodzieży ze zwiększonym ryzykiem zakażenia HIV-1, o masie ciała co najmniej 35 kg, w celu:

- podania doustnych dawek nasycających
- doustnego stosowania pomostowego (patrz punkty 4.2, 4.4. i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Yeytuo powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w stosowaniu profilaktyki przeciwko zakażeniu HIV.

U wszystkich osób należy wykonać badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HIV-1 przed rozpoczęciem stosowania lenakapawiru oraz dodatkowo, jeśli jest to uzasadnione klinicznie (patrz punkty 4.3 i 4.4). Zarówno wynik skojarzonego testu na obecność antygenu/przeciwciała, jak i wynik testu na obecność RNA HIV powinien być ujemny. Lekarzom przepisującym lek zaleca się zlecenie wykonania obu testów, nawet jeśli wynik testu wykrywającego RNA HIV będzie dostępny po rozpoczęciu stosowania lenakapawiru. Jeżeli nie jest dostępna połączona strategia testowania obejmująca oba testy, testy należy wykonać zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Yeytuo lekarz powinien dobrać pacjentów, dla których odpowiedni jest wymagany początkowy i kontynuacyjny (raz na 6 miesięcy) schemat podawania wstrzyknień, oraz poinformować pacjentów o znaczeniu przestrzegania harmonogramu zaplanowanych wizyt mających na celu podanie produktu (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Schemat dawkowania u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 35 kg obejmuje obowiązkowe dawkowanie początkowe (wstrzyknięcia podskórne i tabletki doustne) (tabela 1), a następnie dawkowanie kontynuacyjne raz na 6 miesięcy (wstrzyknięcia podskórne).

Rozpoczęcie podawania

W dniu 1. wymagana dawka wynosi 927 mg lenakapawiru podawanego w postaci wstrzyknięcia podskórnego i 600 mg przyjmowanego doustnie. Wymagana dawka w dniu 2. to 600 mg przyjęte doustnie.

Tabela 1: Schemat dawkowania w przypadku rozpoczęcia podawania lenakapawiru

Czas	
Dawka lenakapawiru: rozpoczęcie ^a	
Dzień 1.	927 mg we wstrzyknięciu podskórnym (2 x wstrzyknięcie po 1,5 ml ^b) 600 mg doustnie (2 x tabletka 300 mg)
Dzień 2.	600 mg doustnie (2 x tabletka 300 mg)

- a Wymagane jest zastosowanie pełnego schematu dawkowania początkowego, obejmującego wstrzyknięcia podskórne i tabletki doustne; skuteczność lenakapawiru potwierdzono wyłącznie przy zastosowaniu tego schematu dawkowania.
- b Dwa wstrzyknięcia, przy czym drugie wstrzyknięcie należy podać w odległości co najmniej 5 centymetrów od pierwszego wstrzyknięcia (patrz Sposób podawania w ChPL Yeytuo roztwór do wstrzykiwań).

Pominięta dawka początkowa

Jeśli pominięto dawkę początkową (600 mg) podawaną doustnie w dniu 1. lub dniu 2., należy przyjąć ją najszybciej, jak to możliwe. Dawek przyjmowanych w dniu 1. i dniu 2. nie należy przyjmować w tym samym dniu.

Przewidziane opóźnione wstrzyknięcia

W przypadku kontynuacji dawkowania, jeśli przewiduje się, że zaplanowane podanie wstrzyknięcia (raz na 6 miesięcy) będzie opóźnione o więcej niż 2 tygodnie, lenakapawir w postaci tabletek można stosować tymczasowo w ramach doustnego stosowania pomostowego (w razie potrzeby przez okres do 6 miesięcy), aż do wznowienia wstrzyknięć. Doustne stosowanie pomostowe należy rozpocząć w ciągu 26 do 28 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia. Schemat dawkowania obejmuje 300 mg (1 tabletka) przyjmowane doustnie raz na 7 dni. Należy wznowić kontynuację podawania dawek w postaci wstrzyknięć w ciągu 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki doustnej.

Wymioty

Jeśli wystąpią wymioty w ciągu 3 godzin od przyjęcia dawki doustnej lenakapawiru, należy przyjąć dodatkową dawkę doustną. Jeśli wystąpią wymioty po upływie 3 godzin od przyjęcia dawki doustnej lenakapawiru, nie ma konieczności przyjmowania dodatkowej dawki doustnej lenakapawiru i należy kontynuować zaplanowany schemat dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru u osób w podeszłym wieku. Dane dotyczące stosowania lenakapawiru u osób w wieku 65 lat i starszych są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru u osób z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (ang. creatinine clearance, CrCl) ≥ 15 ml/min]. Nie badano stosowania lenakapawiru u osób ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl < 15 ml/min lub stosowanie terapii nerkozastępczej) (patrz punkt 5.2), w związku z tym lenakapawir należy stosować z zachowaniem ostrożności u tych osób.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A lub B według klasyfikacji Childa-Pugha). Nie badano stosowania lenakapawiru u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2), w związku z tym lenakapawir należy stosować z zachowaniem ostrożności u tych osób.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lenakapawiru u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 35 kg. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do podania doustnego.

Lenakapawir w postaci tabletek należy przyjmować doustnie, z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2). Tabletki powlekanej nie należy żuć ani kruszyć, ponieważ nie badano wpływu takiego postępowania na wchłanianie lenakapawiru. Osoby, które nie są w stanie połknąć tabletki w całości, mogą podzielić tabletkę na pół i zażyć obie połowy jedna po drugiej, upewniając się, że cała dawka jest przyjmowana natychmiast.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie u osób z nieznanym statusem zakażenia HIV-1 (patrz punkt 4.4).

Równoczesne podawanie z silnymi induktorami CYP3A, P-gp i UGT1A1, takimi jak:

- leki przeciwprątkowe: ryfampicyna,
- leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenytoina,
- produkty ziołowe: ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)

(patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Strategia zapobiegania

Produkt Yeytuo należy stosować wyłącznie w celu zapobiegania zakażeniu HIV-1 u osób z potwierdzonym ujemnym wynikiem testu na HIV. Przed rozpoczęciem stosowania lenakapawiru należy potwierdzić ujemny wynik testu na HIV-1 oraz dodatkowo, jeśli jest to uzasadnione klinicznie u osób przyjmujących lenakapawir.

W przypadku podejrzenia niedawnego (< 1 miesiąca) narażenia na HIV-1 lub występowania objawów klinicznych wskazujących na ostre zakażenie HIV-1 należy ponownie potwierdzić status HIV-1.

Produkt Yeytuo należy stosować w celu zapobiegania zakażeniu HIV-1 w ramach strategii zmniejszania ryzyka zakażeń przenoszonych drogą płciową (ang. sexually transmitted infections, STI). Należy dobrać pacjentów, dla których odpowiedni jest wymagany początkowy i kontynuacyjny, obejmujący podawanie co 6 miesięcy, schemat podawania wstrzyknięć.

Nieprzestrzeganie wymaganego początkowego i kontynuacyjnego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2) może prowadzić do zakażenia HIV-1. Pacjentom należy udzielić porad i wsparcia w zakresie przestrzegania schematu podawania lenakapawiru, stosowania innych środków zapobiegawczych w zakresie STI oraz informacji o znaczeniu wykonywania badań w kierunku HIV-1 i innych STI.

Średnie stężenia lenakapawiru w osoczu związane ze znaczną aktywnością przeciwwirusową osiągnięto do 2. dnia wymaganego dawkowania początkowego i utrzymywały się przez cały okres dawkowania wynoszący 26 tygodni (patrz punkt 5.2). Dokładny czas, jaki musi upłynąć od rozpoczęcia dawkowania początkowego lenakapawiru w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej HIV-1 do uzyskania maksymalnego stopnia ochrony przed zakażeniem HIV-1, nie jest znany.

Ryzyko rozwoju oporności

Lenakapawir nie zawsze jest skuteczny w zapobieganiu zakażeniu HIV-1 (patrz punkt 5.1). Istnieje ryzyko rozwoju oporności na lenakapawir, jeśli dojdzie do zakażenia HIV-1 przed lub w trakcie przyjmowania produktu Yeytuo lub po zaprzestaniu przyjmowania produktu Yeytuo. W celu zminimalizowania tego ryzyka, przed każdym kolejnym wstrzyknięciem, a także jeśli jest to klinicznie uzasadnione, konieczne jest potwierdzenie ujemnego wyniku testu na HIV-1. Produkt Yeytuo sam w sobie nie stanowi pełnego schematu leczenia zakażenia HIV-1. U niektórych osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1, które przyjmowały wyłącznie produkt Yeytuo, zaobserwowano mutacje. Osoby, u których potwierdzono zakażenie HIV-1, muszą natychmiast rozpocząć pełny schemat leczenia HIV-1 w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju oporności.

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Nie zaleca się równoczesnego podawania z produktami leczniczymi, które są umiarkowanymi induktorami CYP3A oraz P-gp (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A, P-gp i UGT1A1 jednocześnie (tzn. wszystkie 3 szlaki) (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę lenakapawiru

Lenakapawir jest substratem CYP3A, P-gp i UGT1A1. Silne induktory CYP3A, P-gp i UGT1A1 mogą znacznie zmniejszać stężenie lenakapawiru w osoczu, co może powodować zmniejszenie skuteczności lenakapawiru. Równoczesne podawanie lenakapawiru z silnymi induktorami CYP3A, P-gp i UGT1A1, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Umiarkowane induktory CYP3A i P-gp mogą zmniejszać stężenie lenakapawiru w osoczu. Nie zaleca się równoczesnego podawania lenakapawiru z umiarkowanymi induktorami CYP3A i P-gp (patrz punkt 4.4).

Silne inhibitory CYP3A, P-gp, i UGT1A1 łącznie (tzn. wszystkie 3 szlaki) mogą znacznie zwiększać stężenie lenakapawiru w osoczu, dlatego też nie zaleca się ich równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).

Silne inhibitory samego CYP3A4 lub silne inhibitory CYP3A4 i P-gp łącznie nie powodują klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji na lenakapawir.

Wpływ lenakapawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Lenakapawir jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A i inhibitorem P-gp. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania lenakapawiru równocześnie z wrażliwym substratem CYP3A i (lub) P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym. Lenakapawir nie jest klinicznie istotnym inhibitorem BCRP i nie jest inhibitorem OATP.

Dane kliniczne dotyczące interakcji lenakapawiru z innymi lekami pochodzą z badań przeprowadzonych z lenakapawirem podawanym doustnie. Dane kliniczne dotyczące interakcji z innymi lekami dla lenakapawiru podawanego podskórnym nie są dostępne.

Tabela 2: Interakcje pomiędzy produktem Yeytuo i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z lenakapawirem
LEKI PRZECIWPRAŁKOWE		
Ryfampicyna ^{a,b} (600 mg raz na dobę) (silny induktor CYP3A oraz induktor P-gp i UGT)	Lenakapawir: AUC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 55%	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna Ryfapentyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie ryfabutyiny lub ryfapentyny może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina Fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Okskarbazepina Fenobarbital	Równoczesne podawanie karbamazepiny, okskarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny z lenakapawirem może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zastosowanie innych leków przeciwdrgawkowych.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie ziela dziurawca zwyczajnego może powodować zmniejszenie stężenia lenakapawiru w osoczu.	Równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z lenakapawirem
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
Atazanawir/kobicystat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg raz na dobę) (silny inhibitor CYP3A oraz inhibitor UGT1A1 i P-gp)	Lenakapawir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Równoczesne podawanie lenakapawiru i silnych inhibitorów CYP3A, P-gp i UGT1A1 nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
Efawirenz ^{b,c,d} (600 mg raz na dobę) (umiarkowany induktor CYP3A oraz induktor P-gp)	Lenakapawir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
Kobicystat ^{b,c,d} (150 mg raz na dobę) (silny inhibitor CYP3A oraz inhibitor P-gp)	Lenakapawir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru.
Darunawir/kobicystat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg raz na dobę) (silny inhibitor CYP3A oraz inhibitor i induktor P-gp)	Lenakapawir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Alafenamid tenofowiru ^{c,e} (25 mg) (substrat P-gp)	Alafenamid tenofowiru: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofowir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki alafenamidu tenofowiru.
POCHODNE ALKALOIDÓW SPORYSZU		
Dihydroergotamina Ergotamina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania dihydroergotaminy lub ergotaminy z lenakapawirem.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Wardenafil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie inhibitorów PDE-5 w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Stosowanie inhibitorów PDE-5 w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego: Nie zaleca się równoczesnego podawania z tadalafillem. Stosowanie inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji: Sildenafil: zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg. Wardenafil: nie więcej niż 5 mg na 24 godziny. Tadalafil: - Stosowanie doraźne: nie więcej niż 10 mg na 72 godziny. - Stosowanie raz na dobę: nie przekraczać dawki 2,5 mg.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z lenakapawirem
KORTYKOSTEROIDY (stosowane ogólnoustrojowo)		
Deksametazon Hydrokortyzon/kortyzon	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie kortykosteroidów w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem. Stężenie lenakapawiru w osoczu może być zmniejszone w przypadku równoczesnego ogólnoustrojowego podawania deksametazonu.	Równoczesne podawanie lenakapawiru z kortykosteroidami, w przypadku których ekspozycja jest znacząco zwiększona przez inhibitory CYP3A, może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki początkowej i zwiększać ostrożnie dawkowanie, monitorując bezpieczeństwo. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego ogólnoustrojowego podawania deksametazonu z lenakapawirem, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania. Należy rozważyć zastosowanie innych kortykosteroidów.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Leczenie lowastatyną oraz symwastatyną należy rozpocząć od najmniejszej dawki początkowej i zwiększać ostrożnie dawkowanie, monitorując bezpieczeństwo (np. w kierunku miopatii).
Atorwastatyna		Nie jest konieczne dostosowanie dawki atorwastatyny.
Pitawastatyna ^{c,c} (dawka pojedyncza 2 mg; równocześnie z lenakapawirem lub 3 dni po jego podaniu) (substrat OATP)	Pitawastatyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki pitawastatyny ani rozuwastatyny.
Rozuwastatyna ^{c,c} (dawka pojedyncza 5 mg) (substrat BCRP i OATP)	Rozuwastatyna: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie digoksyny w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie terapeutyczne digoksyny.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z lenakapawirem
LEKI USPOKAJAJĄCE I (LUB) NASENNE		
Midazolam ^{c,e} (dawka pojedyncza 2,5 mg; doustnie; podanie równoczesne) (substrat CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hydroksymidazolam ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania midazolamu lub triazolamu z lenakapawirem.
Midazolam ^{c,e} (dawka pojedyncza 2,5 mg; doustnie, 1 dzień po podaniu lenakapawiru) (substrat CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hydroksymidazolam ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie triazolamu w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Bezpośrednio działające doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. <i>direct oral anticoagulants</i> , DOAC) Rywaroksaban Dabigatran Edoksaban	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie DOAC w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia krwawienia konieczne może być dostosowanie dawki DOAC. Należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego danego DOAC w celu uzyskania informacji na temat stosowania w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i (lub) inhibitorami P-gp.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol ^{1a,b,h} (400 mg dwa razy na dobę/200 mg dwa razy na dobę) (silny inhibitor CYP3A)	Lenakapawir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki lenakapawiru.
Itrakonazol Ketokonazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie lenakapawiru w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z itraconazolem lub ketokonazolem.	
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H2		
Famotydyna ^{a,b} (40 mg raz na dobę, 2 godziny przed podaniem lenakapawiru)	Famotydyna: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki famotydyny.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z lenakapawirem
<i>DOUSTNE LUB DŁUGO DZIAŁAJĄCE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</i>		
Długo działające środki antykoncepcyjne: Octan medroksyprogesteronu Etonogestrel Enantan noretysteronu	Dotychczas uzyskane dane nie wskazują na występowanie klinicznie istotnych zmian przy ekspozycji na długo działające środki antykoncepcyjne.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki doustnych lub długo działających środków antykoncepcyjnych.
Doustne środki antykoncepcyjne: Etynyloestradiol Progestyny	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie doustnych środków antykoncepcyjnych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	
<i>HORMONY STOSOWANE W CELU UZGODNIENIA PŁCI (feminizujące lub maskulinizujące)</i>		
Estradiol Testosteron	Dotychczas uzyskane dane nie wskazują na występowanie klinicznie istotnych zmian przy ekspozycji na estradiol i testosteron.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki tych hormonów podawanych w celu uzgodnienia płci.
Antyandrogeny Progestogen	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z lenakapawirem.	

- a Na czczo.
- b Badanie przeprowadzone z zastosowaniem lenakapawiru w pojedynczej dawce 300 mg podanej doustnie.
- c Po posiłku.
- d Te przeciwwirusowe produkty lecznicze są sondami dla wspomnianych enzymów/transporterów i nie należy ich podawać równocześnie z lenakapawirem w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej (PrEP).
- e Badanie przeprowadzone z zastosowaniem lenakapawiru w pojedynczej dawce 600 mg podanej po schemacie dawek nasycających (600 mg dwa razy na dobę przez 2 dni); pojedynczą dawkę 600 mg lenakapawiru podawano doustnie z każdym równocześnie podawanym produktem leczniczym.
- f Alafenamid tenofowiru jest przekształcany *in vivo* do tenofowiru.
- g Główny czynny metabolit midazolamu.
- h Badanie przeprowadzone z zastosowaniem worykonazolu w dawce nasycającej (400 mg dwa razy na dobę przez jeden dzień), a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg dwa razy na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Osoby w wieku rozrodczym

Jeśli kobieta planuje ciążę, powinna omówić korzyści i ryzyko związane z rozpoczęciem lub kontynuowaniem stosowania produktu Yeytuo w czasie ciąży.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane (130 ciąż zakończonych porodem) dotyczące stosowania lenakapawiru u kobiet w ciąży. Odsetek występowania niekorzystnych wyników dotyczących przebiegu ciąży u uczestniczek przyjmujących produkt Yeytuo był podobny do zgłaszanych odsetków referencyjnych.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Można rozważyć stosowanie produktu Yeytuo w okresie ciąży, jeśli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Lenakapawir przenika do mleka ludzkiego. U niemowląt karmionych piersią przez kobiety, które zaszły w ciążę w trakcie przyjmowania produktu Yeytuo, wykryto małe stężenia lenakapawiru (patrz punkt 5.2). Brak wystarczających danych dotyczących wpływu lenakapawiru na noworodki i (lub) niemowlęta.

Można rozważyć stosowanie produktu Yeytuo w okresie karmienia piersią, jeśli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu lenakapawiru na płodność mężczyzn lub kobiet. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu lenakapawiru na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przewiduje się, że produkt Yeytuo nie będzie miał wpływu lub będzie wywierał nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych po podaniu doustnym lenakapawiru u osób dorosłych i młodzieży biorących udział w badaniach PURPOSE 1 i PURPOSE 2.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy monitorować stan pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych. Leczenie przedawkowania produktu Yeytuo polega na ogólnym postępowaniu wspomagającym, w tym monitorowaniu czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ lenakapawir wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, mało prawdopodobne jest usunięcie jego znaczącej ilości z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX31

Mechanizm działania

Lenakapawir jest wieloetapowym, selektywnym inhibitorem czynności kapsydu HIV-1, który wiąże się bezpośrednio z połączeniem pomiędzy białkowymi podjednostkami kapsydu (ang. capsid protein,

CA). Lenakapawir hamuje replikację HIV-1 przez zakłócanie wielu niezbędnych etapów cyklu życia wirusa, w tym zależnego od kapsydu wychwyty przez jądro prowirusowego DNA HIV-1 (przez blokowanie importu przez jądro białek wiążących z kapsydem), składania i uwalniania wirusa (przez zakłócanie czynności Gag/Gag-Pol, powodujące zmniejszenie wytwarzania podjednostek CA) oraz tworzenia kapsydu (poprzez zakłócenie tempa łączenia podjednostek kapsydu, co prowadzi do powstania zniekształconych kapsydów).

Działanie przeciwwirusowe i selektywność *in vitro*

Przeciwwirusowe działanie lenakapawiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (ang. peripheral blood mononuclear cells, PBMC), pierwotnych monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach T CD4+. Wartości EC₅₀ i selektywności (CC₅₀/EC₅₀) wynosiły, odpowiednio, od 30 do 190 pM i 140 000 do > 1 670 000, dla HIV-1 typu dzikiego (ang. wild type, WT). Skorygowana względem białka wartość EC₉₅ lenakapawiru wynosiła 4 nM (3,87 ng/ml) w linii limfocytów T MT-4 dla HIV-1 typu dzikiego.

Lenakapawir wykazał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej wobec wszystkich grup HIV-1 (M, N, O), w tym podtypów A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapawir był od 15- do 25-krotnie mniej aktywny wobec izolatów HIV-2 w porównaniu do HIV-1.

Oporność

W hodowli komórkowej

W hodowli komórkowej wyselekcjonowano warianty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na lenakapawir. W selekcji wariantów opornych na lenakapawir w warunkach *in vitro* zidentyfikowano 7 mutacji w CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S i T107N, występujących pojedynczo lub w skojarzeniu dwóch. Fenotypowa wrażliwość na lenakapawir była zmniejszona od 4- do > 3 226-krotnie w porównaniu do wirusa WT.

W badaniach klinicznych

Wśród uczestników badania PURPOSE 1 w grupie lenakapawiru odnotowano 2 zakażenia incydentalne (zakażenia, które wystąpiły po rozpoczęciu stosowania lenakapawiru w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej HIV-1). Do obu zakażeń doszło po przeprowadzeniu analizy pierwotnej. Genotypowanie wirusa u jednego uczestnika nie wykazało żadnych substytucji kapsydu związanych z opornością na lenakapawir. U drugiego uczestnika miano wirusa było za małe, aby można było przeprowadzić genotypowanie.

Wśród uczestników badania PURPOSE 2 w grupie lenakapawiru odnotowano 3 zakażenia incydentalne. Do jednego zakażenia doszło po przeprowadzeniu analizy pierwotnej. U 3 uczestników z zakażeniem incydentalnym wykryto wirusy z substytucjami związanymi z opornością na lenakapawir, 2 z N74D i 1 z Q67H/K70R.

Oporność krzyżowa

Działanie przeciwwirusowe lenakapawiru określono w warunkach *in vitro* wobec szerokiego spektrum szczepów HIV-1 z mutacją ukierunkowaną oraz pobranych od pacjentów izolatów HIV-1 z opornością na 4 główne klasy leków przeciwretrowirusowych (NRTI, NNRTI, INSTI i PI; n = 58), jak również wirusów opornych na inhibitory dojrzewania (n = 32) i wirusów opornych na klasę inhibitorów wejścia (ang. entry inhibitor, EI) (fostemsawir, ibalizumab, marawirok i enfuwirtyd; n = 42). Dane te wskazały, że lenakapawir zachował pełną aktywność wobec wszystkich badanych wariantów, wykazując nienakładający się profil oporności. Ponadto działanie przeciwwirusowe lenakapawiru wobec izolatów pobranych od pacjentów nie zmieniło się w obecności naturalnie występujących polimorfizmów Gag.

Wpływ na zapis EKG

W badaniu oceniającym QT/QTc prowadzonym w grupach równoległych lenakapawir nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na odstęp QTcF. Przy ekspozycji na lenakapawir większej od terapeutycznej (16-krotnie większej niż ekspozycje terapeutyczne na lenakapawir), przewidywane średnie (górna wartość 90% przedziału ufności) zwiększenie odstępu QTcF wyniosło 2,6 (4,8) ms, i nie stwierdzono związku ($p = 0,36$) pomiędzy obserwowanym stężeniem lenakapawiru w osoczu a zmianą QTcF.

Dane kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenakapawiru w zapobieganiu zakażeniu HIV-1 oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych substancją czynną, międzynarodowych badaniach (PURPOSE 1 i PURPOSE 2).

PURPOSE 1

To badanie przeprowadzono wśród aktywnych seksualnie kobiet cispłciowych. Uczestniczki zrandomizowano do przyjmowania lenakapawiru zgodnie z zalecanym schematem dawkowania (patrz tabela 1, punkt 4.2 w ChPL Yeytuo roztwór do wstrzykiwań; $n = 2\ 134$), raz na dobę emtrycytabiny/alafenamidu tenofowiru (FTC/TAF) ($n = 2\ 136$) lub raz na dobę emtrycytabiny/fumaranu tenofowiru dizoproksylu (FTC/TDF) ($n = 1\ 068$) w stosunku 2:2:1.

Mediana wieku uczestniczek wyniosła 21 lat (zakres 16–26 lat), a 99,9% z nich stanowiły osoby rasy czarnej. Charakterystyka wyjściowa randomizowanych uczestniczek była podobna do charakterystyki populacji poddanej badaniu przesiewowemu.

Skuteczność lenakapawiru ustalono, porównując częstość występowania zakażeń HIV-1 w grupie lenakapawiru z częstością występowania zakażeń HIV-1 w grupie FTC/TDF. U żadnej (0%) uczestniczki z grupy lenakapawiru nie zaobserwowano zakażenia incydentalnego HIV-1, podczas gdy w grupie FTC/TDF odnotowano ich 16 (1,5%). Wykazano przewagę lenakapawiru w zakresie 100% zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 w porównaniu z FTC/TDF (tabela 3).

Tabela 3: Ogólne wyniki zakażeń HIV-1 w badaniu PURPOSE 1

	Lenakapawir n = 2 134	FTC/TDF n = 1 068	Odsetek częstości (95% CI)
Osobo-lata	1 939	949	-
Zakażenia HIV-1 (odsetek zapadalności na 100 osobo- lat)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapawir/ FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) $p < 0,0001$

CI = przedział ufności

PURPOSE 2

To badanie przeprowadzono wśród aktywnych seksualnie mężczyzn cispłciowych, kobiet transpłciowych, mężczyzn transpłciowych i osób niebinarnych. Uczestników zrandomizowano do przyjmowania lenakapawiru zgodnie z zalecanym schematem dawkowania (patrz tabela 1, punkt 4.2 w ChPL Yeytuo roztwór do wstrzykiwań; $n = 2\ 179$) lub raz na dobę FTC/TDF ($n = 1\ 086$) w stosunku 2:1.

Mediana wieku uczestników wyniosła 29 lat (zakres 17–74 lat); 33% było rasy białej, 27% rasy czarnej, 13% stanowiły osoby pochodzenia azjatyckiego, 63% stanowiły osoby pochodzenia hiszpańskiego/latynoskiego; 22% określiło się jako osoby o zróżnicowanej płci (kobiety transpłciowe, mężczyźni transpłciowi i osoby niebinarne); a 1% miało ponad 65 lat. Charakterystyka wyjściowa randomizowanych uczestników była podobna do charakterystyki populacji poddanej badaniu przesiewowemu.

Skuteczność lenakapawiru ustalono, porównując częstość występowania zakażeń HIV-1 w grupie lenakapawiru z częstością występowania zakażeń HIV-1 w grupie FTC/TDF. U 2 (0,1%) uczestników

z grupy lenakapawiru zaobserwowano zakażenia incydentalne HIV-1, podczas gdy w grupie FTC/TDF odnotowano ich 9 (0,8%). Wykazano przewagę lenakapawiru w zakresie 89% zmniejszenia ryzyka w porównaniu z FTC/TDF (tabela 4). Zakażenia HIV-1 u dwóch uczestników przyjmujących lenakapawir zdiagnozowano za pomocą standardowych testów serologicznych na obecność HIV.

Tabela 4: Ogólne wyniki zakażeń HIV-1 w badaniu PURPOSE 2

	Lenakapawir n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Odsetek częstości (95% CI)
Osobo-lata	1 938	967	-
Zakażenia HIV-1 (odsetek zapadalności na 100 osobo- lat)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapawir/ FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p < 0,00245

CI = przedział ufności

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań lenakapawiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu zakażeniu HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Podanie podskórne

Bezwzględna biodostępność po podaniu podskórnym lenakapawiru wynosiła 91% na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Podawany podskórnie lenakapawir tworzy magazyn leku, w wyniku czego lenakapawir jest powoli uwalniany z miejsca podania, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po 84 dniach od podania dawki.

Podanie doustne

Lenakapawir wchłania się po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu około 4 godziny po podaniu lenakapawiru. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym lenakapawiru jest mała, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (około 4 do 7%). Lenakapawir jest substratem P-gp.

Wartości AUC, C_{max} i T_{max} lenakapawiru były porównywalne po podaniu razem z posiłkiem niskotłuszczowym (~400 kcal, 25% tłuszczu) lub wysokotłuszczowym (~1 000 kcal, 50% tłuszczu), w porównaniu do podania go na czczo. Lenakapawir w postaci doustnej można podawać niezależnie od posiłków.

Parametry farmakokinetyczne

Szacunkowe parametry farmakokinetyki populacyjnej dla lenakapawiru po podaniu doustnym i podskórnym uczestnikom dorosłym i młodzieży (o masie ciała co najmniej 35 kg) przedstawiono w tabeli 5. Podobne wartości ekspozycji są osiągane, gdy lenakapawir podaje się podskórnie w ścianę jamy brzusznej lub udo.

Tabela 5: Parametry farmakokinetyczne lenakapawiru po podaniu doustnym i podskórnym uczestnikom dorosłym i młodzieży otrzymującym Yeytuo

Parametr Średnia (%CV) ^{a,b}	Dzień 1. do końca tygodnia 26.	Stan stacjonarny
AUC _{tau} (h•ng/ml)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
C _{max} (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C _{trough} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = współczynnik zmienności

a Symulowane wartości ekspozycji na podstawie analizy PK populacyjnej.

b Średnie stężenia lenakapawiru w osoczu osiągnęły współczynnik hamujący 4 (ang. inhibitory quotient 4, IQ4; 4-krotnie wyższy niż 95% stężenie skuteczne skorygowane względem białka *in vitro*) związany ze znaczną aktywnością przeciwwirusową do 2. dnia wymaganego dawkowania początkowego i utrzymywały się powyżej IQ4 przez cały okres dawkowania wynoszący 26 tygodni.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji lenakapawiru w stanie stacjonarnym wynosiła 1 657 litrów na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Lenakapawir wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (99,8%).

Metabolizm

Po podaniu pojedynczej dożyłnej dawki znakowanego radioaktywnie lenakapawiru zdrowym uczestnikom 76% całkowitej radioaktywności wykryto w kale, a < 1% w moczu. Lenakapawir w postaci niezmienionej był główną frakcją obecną w osoczu (69%) i kale (33%). Metabolizm odgrywa drugorzędną rolę w eliminacji lenakapawiru. Lenakapawir jest metabolizowany przez utlenianie, N-dealkilację, uwodornienie, hydrolizę amidów, glukuronidację, sprzęganie z heksozą, sprzęganie z pentozą i sprzęganie z glutationem, głównie przez CYP3A i UGT1A1. Żaden pojedynczy krążący metabolit nie był odpowiedzialny za > 10% ekspozycji związanej z lekiem obecnym w osoczu.

Eliminacja

Mediana okresu półtrwania po podaniu doustnym i podskórnym wynosiła, odpowiednio, od 10 do 12 dni i od 8 do 12 tygodni. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, ogólnoustrojowy klirens lenakapawiru wynosił 3,4 l/godzinę.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka lenakapawiru po pojedynczym podaniu doustnym jest nieliniowa i mniej niż proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 50 do 1 800 mg.

Farmakokinetyka lenakapawiru po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym (309 mg/ml) jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 309 do 927 mg.

Inne szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, tożsamość płciowa, rasa, pochodzenie etniczne i masa ciała

Analizy farmakokinetyki populacyjnej z wykorzystaniem danych z badań z udziałem dorosłych, w tym ograniczonej liczby uczestników w podeszłym wieku (n = 19; od ≥ 65 do 78 lat) i młodzieży o masie ciała co najmniej 35 kg, nie wykazały żadnych klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na lenakapawir związanych z wiekiem, płcią przypisaną przy urodzeniu, tożsamością płciową, rasą, pochodzeniem etnicznym lub masą ciała.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki wynoszącej 300 mg lenakapawiru oceniano w dedykowanym badaniu I fazy z udziałem uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Średnie wartości ekspozycji na lenakapawir (całkowity i niezwiązany) były od 1,47- do 2,84-krotnie oraz od 2,61- do 5,03-krotnie większe dla, odpowiednio, AUC_{inf} i C_{max} , u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) w porównaniu do uczestników z prawidłową czynnością wątroby. Jednakże, takie zwiększenie nie jest uważane za istotne klinicznie, biorąc pod uwagę zależność odpowiedzi od ekspozycji na lenakapawir. Nie badano farmakokinetyki lenakapawiru u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki wynoszącej 300 mg lenakapawiru oceniano w dedykowanym badaniu z udziałem uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany klirens kreatyniny ≥ 15 i < 30 ml/minutę). Parametry ekspozycji na lenakapawir były zwiększone (84% i 162% dla, odpowiednio, AUC_{inf} i C_{max}) u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek; jednakże takie zwiększenie nie zostało uznane za istotne klinicznie. Nie badano farmakokinetyki lenakapawiru u osób ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym u osób dializowanych (patrz punkt 4.2). Ponieważ lenakapawir wiąże się w około 99,8% z białkami osocza, nie oczekuje się, aby dializa zmieniła ekspozycję na lenakapawir.

Ciąża

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na lenakapawir w czasie ciąży i po porodzie w porównaniu z ekspozycją na lenakapawir u uczestniczek niebędących w ciąży.

Laktacja

Mediana ($Q1$, $Q3$) stężenia lenakapawiru w mleku ludzkim w stosunku do stężenia w osoczu matki u uczestniczek ($n = 102$ dopasowanych par), które przyjmowały produkt Yeytuo, wynosiła 0,52 (0,38; 0,77). Mediana ($Q1$, $Q3$) stężenia w osoczu niemowlęcia ($n = 98$) wynosiła 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) w porównaniu do mediany ($Q1$, $Q3$) dopasowanego stężenia w osoczu matki ($n = 96$) wynoszącej 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Mediana ($Q1$, $Q3$) stosunku stężenia lenakapawiru w osoczu niemowlęcia do stężenia w osoczu matki w przypadku niemowląt ($n = 98$ dopasowanych par) karmionych piersią przez uczestniczki przyjmujące produkt Yeytuo wyniosła 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Lenakapawir nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności.

Lenakapawir nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na transgenicznym myszku rasH2 w dawkach do 300 mg/kg mc./dawkę podawanych co 13 tygodni, co powodowało ekspozycję około 88 razy większą niż ekspozycja u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki dla ludzi (ang. recommended human dose, RHD).

W trwającym 2 lata badaniu dotyczącym działania rakotwórczego przeprowadzonym na szczurach stwierdzono pierwotne mięsaki podskórne spowodowane leczeniem lenakapawirem, związane z włóknieniem oraz stanem zapalnym w miejscach wstrzyknięć, u zwierząt, którym podawano 927 mg/kg mc./dawkę co 13 tygodni. U 11 ze 110 zwierząt mięsaki wystąpiły przy dużej dawce, przy czym każde ze zwierząt miało do 16 miejsc wstrzyknięć, co odpowiada częstości występowania wynoszącej $<1\%$ ogółu miejsc wstrzyknięć u zwierząt, które otrzymywały dużą dawkę. Stężenia leku w miejscach wstrzyknięć, gdzie zachodzi przedłużone uwalnianie, były trudne do oznaczenia,

jednakże w kontekście ogólnoustrojowym dawka 927 mg/kg mc. odpowiada 44-krotności ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. Na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. no-observed-adverse-effect level, NOAEL), dawka 309 mg/kg mc. odpowiada 25-krotności ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. Szczury są podatne na powstawanie mięsaków w miejscu podskórnego wstrzyknięcia, jednakże nie można wykluczyć znaczenia klinicznego u ludzi, biorąc pod uwagę długi czas utrzymywania się leku. Nie stwierdzono nowotworów związanych z ogólnoustrojową ekspozycją na lenakapawir stosowany w jakiegokolwiek dawce.

U potomstwa samic szczurów i królików, którym podawano lenakapawir w czasie ciąży, nie wykazano znaczącego działania toksycznego na rozwój.

U szczurów lenakapawir nie miał wpływu na płodność samców i samic przy ekspozycji maksymalnie 9-krotnie (samce) i 6-krotnie (samice) większej od ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. U szczurów i królików lenakapawir nie miał wpływu na rozwój zarodka i płodu przy ekspozycji maksymalnie, odpowiednio, 20-i 159-krotnie większej od ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD. U szczurów lenakapawir nie miał wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy przy ekspozycji maksymalnie 6-krotnie większej od ekspozycji u ludzi przy stosowaniu RHD.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)
Celuloza mikrokryształiczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Kopowidon
Magnezu stearynian (E572)
Poloksamer

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Yeytuo w postaci tabletek jest pakowany w białą butelkę z polietylenu o wysokiej gęstości (ang. high-density polyethylene, HDPE) zawierającą zwój poliestrowy ze środkiem pochłaniającym wilgoć w postaci żelu krzemionkowego. Każda butelka zamknięta jest białą, ciągłą zakrętką z polipropylenu z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci i uszczelnioną indukcyjnie, aluminiową wkładką. Wielkość opakowania: 4 tabletki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1976/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO (ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yeytuo 464 mg roztwór do wstrzykiwań
lenakapawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda jednodawkowa fiolka zawiera sól sodową lenakapawiru, co odpowiada 463,5 mg lenakapawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również makrogl (E1521) i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
2 fiolki jednodawkowe
2 igły do pobierania
2 strzykawki
2 igły do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1976/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Yeytuo 464 mg roztwór do wstrzykiwań
lenakapawir
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

INSTRUKCJA UŻYCIA KARTA WYŁĄCZNIE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO (ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yeytuo 464 mg roztwór do wstrzykiwań
lenakapawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

463,5 mg/1,5 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Wyłącznie dla fachowego personelu medycznego
INSTRUKCJA UŻYCIA

2 FIOŁKI



2 STRZYKAWKI



2 IGLY DO POBIERANIA 18G, 40 mm



2 IGLY DO WSTRZYKIWAŃ 22G, 13 mm



UWAGA: wszystkie elementy zestawu do wstrzykiwań są przeznaczone do jednorazowego użycia

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

UWAGA!

- **DWA wstrzyknięcia po 1,5 ml** są konieczne do podania pełnej dawki
- Igła w rozmiarze 18G służy wyłącznie do pobierania leku

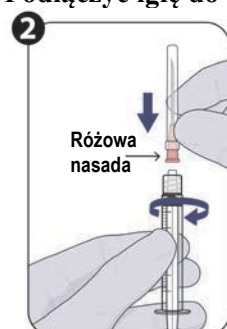
Należy upewnić się, że:

- Fiolka i przygotowana strzykawka zawierają **roztwór barwy żółtej do brązowej, bez cząstek**
- Zawartość **nie jest uszkodzona**
- Produkt **nie jest przeterminowany**

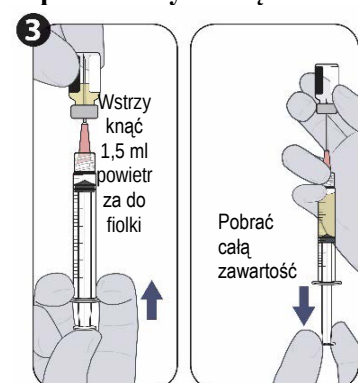
Przygotować fiolkę



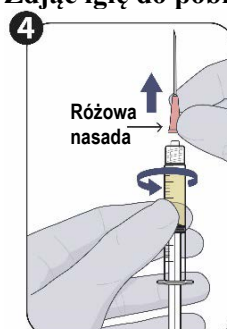
Podłączyć igłę do pobierania 18G do strzykawki



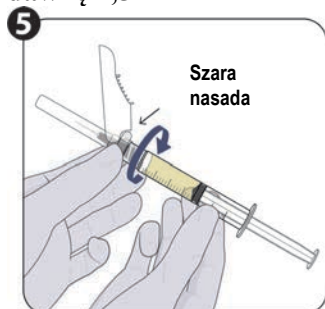
Napełnić strzykawkę



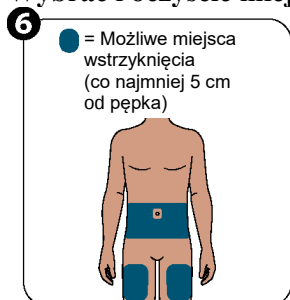
Zdjąć igłę do pobierania 18G ze strzykawki



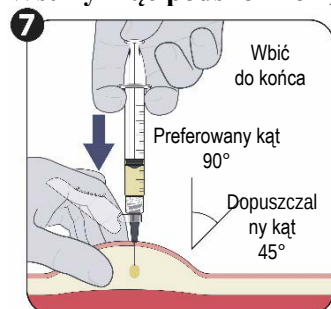
Podłączyć igłę 22G do wstrzykiwań do strzykawki, usunąć pęcherzyki powietrza i nastawić dawkę 1,5 ml



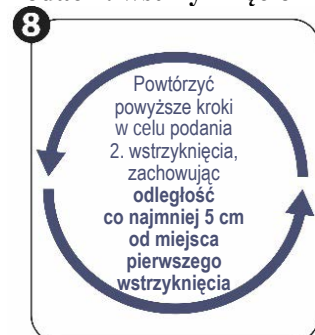
Wybrać i oczyścić miejsce wstrzyknięcia



Wstrzyknąć podskórną 1,5 ml produktu Yeytuo



Podać 2. wstrzyknięcie



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I TEKSTUROWEGO PUDEŁKA (TABLETKA POWLEKANA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yeytuo 300 mg tabletki powlekane
lenakapawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera sól sodową lenakapawiru, co odpowiada 300 mg lenakapawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

4 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1976/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Yeytuo [Tylko tekturowe pudełko]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora [Tylko tekturowe pudełko]

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN
[Tylko tekturowe pudełko]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Yeytuo 464 mg roztwór do wstrzykiwań lenakapawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Yeytuo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Yeytuo
3. Jak przyjmować lek Yeytuo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Yeytuo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Yeytuo i w jakim celu się go stosuje

Lek Yeytuo zawiera substancję czynną o nazwie lenakapawir. Jest to długo działający lek przeciwretrowirusowy znany jako inhibitor kapsydu. Lenakapawir, substancja czynna leku Yeytuo, wiąże się z białkami zewnętrznej warstwy HIV-1, upośledzając jego zdolność do namnażania się i rozprzestrzeniania.

Lek Yeytuo jest stosowany w **zapobieganiu zakażeniu HIV-1 u dorosłych i młodzieży** o masie ciała co najmniej 35 kg, u których występuje zwiększone ryzyko zakażenia HIV-1. Jest to tak zwana *profilaktyka przedekspozycyjna* (ang. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP). Lek należy stosować w połączeniu ze stosowaniem zasad bezpiecznego seksu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Yeytuo

Kiedy nie podawać leku Yeytuo

- Jeśli pacjent ma **uczulenie** na lenakapawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli **nie wiadomo, czy pacjent ma HIV**. Należy wykonać badanie, aby sprawdzić, czy przed rozpoczęciem stosowania leku Yeytuo nie występuje już zakażenie HIV. Lek Yeytuo może zapobiec zakażeniu HIV tylko wtedy, jeśli pacjent nie ma HIV.
- Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków:
 - **ryfampicyna**, stosowana w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy,
 - **karbamazepina, fenytoina**, stosowane w zapobieganiu napadom padaczkowym,
 - **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji i lęku.

→ Jeśli pacjent uważa, że dotyczy go którykolwiek z powyższych punktów, **nie może przyjmować leku Yeytuo i powinien niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Samo przyjmowanie leku Yeytuo może nie uchronić pacjenta przed zakażeniem HIV. Należy podjąć dodatkowe środki ostrożności, aby zapobiec zakażeniu HIV podczas przyjmowania leku Yeytuo:**
 - Należy zawsze stosować zasady bezpiecznego seksu. Należy korzystać z prezerwatyw, by ograniczyć kontakt z nasieniem, wydzieliną z pochwy lub krwią.
 - Nie należy współdzielić ani ponownie używać igieł ani innego sprzętu do wstrzykiwań.
 - Należy wykonywać badania w celu wykrycia innych chorób przenoszonych drogą płciową, takich jak kiła i rzeżączka. Te choroby ułatwiają zakażenie się HIV.
- **Należy wykonywać badania w kierunku HIV** zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. Należy wykonywać badania przed rozpoczęciem stosowania oraz przed każdym wstrzyknięciem leku Yeytuo, aby mieć pewność, że w trakcie przyjmowania tego leku nie doszło do zakażenia HIV.
- **Należy przestrzegać harmonogramu wizyt**, aby na czas przyjmować wstrzyknięcia leku Yeytuo. Jeśli pacjent rozważa przerwanie przyjmowania wstrzyknięć, powinien porozmawiać o tym z lekarzem lub pielęgniarką: przerwanie przyjmowania wstrzyknięć może zwiększyć ryzyko zakażenia HIV. Jeśli pacjent przerwie lub pominie zaplanowaną wizytę, podczas której wykonywane jest wstrzyknięcie, może być konieczne zastosowanie innych leków lub wdrożenie środków ostrożności w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV i potencjalnego rozwoju oporności wirusologicznej.
- W przypadku podejrzenia zakażenia HIV **należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę**. Mogą oni zlecić wykonanie dodatkowych badań, aby upewnić się, że pacjent nadal nie ma HIV.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy grypopodobne, może to oznaczać niedawne zakażenie się HIV. Te objawy mogą wskazywać na zakażenie HIV:
 - zmęczenie,
 - gorączka,
 - bóle stawów lub mięśni,
 - ból głowy,
 - wymioty lub biegunka,
 - wysypka,
 - nocne poty,
 - powiększenie węzłów chłonnych na szyi lub w pachwinach.

→ **Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wszelkich objawach grypopodobnych**, które występowały zarówno w miesiącu poprzedzającym rozpoczęcie przyjmowania leku Yeytuo, jak i w dowolnym momencie przyjmowania leku Yeytuo.

W przypadku dodatkowych pytań dotyczących sposobów zapobiegania zakażeniu HIV należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

- **Lek Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań jest lekiem długo działającym.** W przypadku przerwania przyjmowania leku Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań, lenakapawir (substancja czynna leku Yeytuo) może utrzymywać się w organizmie przez rok lub dłużej po ostatnim wstrzyknięciu, **ale stężenie w organizmie może być za małe, aby zapewnić ochronę przed zakażeniem HIV.**
- **Reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku Yeytuo**

→ W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się zgrubienie lub guzek. W niektórych przypadkach takie guzki utrzymywały się przez ponad rok, a może się też zdarzyć, że nie ustąpią wcale. Jeśli reakcja ta

nie ustąpi do czasu wykonania kolejnego wstrzyknięcia, należy powiadomić lekarza. Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*.

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku osobom o masie ciała poniżej 35 kg, ponieważ nie badano jego stosowania u tych osób.

Lek Yeytuo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Yeytuo może wchodzić w interakcje z innymi lekami. Może to zaburzyć prawidłowe działanie leku Yeytuo lub innych leków lub może to nasilić działania niepożądane. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza lub pielęgniarkę lub sprawdzenie stężenia leku we krwi.

Leki, których w żadnym przypadku nie wolno przyjmować z lekiem Yeytuo, to:

- **ryfampicyna**, stosowana w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy,
- **karbamazepina, fenytoina**, stosowane w zapobieganiu napadom padaczkowym,
- **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji i lęku.

→ Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, **nie może przyjmować leku Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań i powinien niezwłocznie powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę.**

W szczególności należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych np. gruźlicy, zawierające:
 - ryfabutyne lub ryfapentynę
- leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom padaczkowym, zawierające:
 - okskarbazepinę lub fenobarbital
- leki stosowane w leczeniu migreny, zawierające:
 - dihydroergotaminę lub ergotaminę
- leki stosowane w leczeniu impotencji i nadciśnienia płucnego, zawierające:
 - sylденаfil lub tadalafil
- lek stosowany w leczeniu impotencji, zawierający:
 - wardenafil
- kortykosteroidy (określane także jako „steroidy”) podawane doustnie lub we wstrzyknięciu, stosowane w leczeniu alergii, chorób zapalnych jelit i innych chorób przebiegających ze stanem zapalnym organizmu, zawierające:
 - deksametazon lub hydrokortyzon/kortyzon
- leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu, zawierające:
 - lowastatynę lub symwastatynę
- leki przeciwaritmiczne stosowane w leczeniu chorób serca, zawierające:
 - digoksynę
- leki ułatwiające zasypianie, zawierające:
 - midazolam lub triazolam
- leki przeciwzakrzepowe stosowane w zapobieganiu powstawania i leczeniu zakrzepów krwi, zawierające:
 - rywaroksaban, dabigatran lub edoksaban

→ **Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków lub rozpoczyna przyjmowanie któregoś z tych leków podczas przyjmowania leku Yeytuo. Leczenia nie wolno przerywać bez konsultacji z lekarzem lub pielęgniarką.**

Lek Yeytuo jest lekiem długo działającym. Jeśli po rozmowie z lekarzem lub pielęgniarką pacjent zdecyduje się na przerwanie przyjmowania tego leku, należy pamiętać, że małe stężenia lenakapawiru mogą utrzymywać się w organizmie pacjenta przez wiele miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia. Małe stężenia lenakapawiru w organizmie mogą mieć wpływ na niektóre inne leki, jeśli pacjent przyjmie je w ciągu 9 miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia leku Yeytuo. Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką i upewnić się, czy te leki można stosować bezpiecznie po zakończeniu przyjmowania leku Yeytuo.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się, aby lek Yeytuo miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Yeytuo zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na wstrzyknięcie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Yeytuo

Przed rozpoczęciem stosowania leku Yeytuo i przed każdym wstrzyknięciem **pacjent musi uzyskać ujemny wynik badania w kierunku zakażenia HIV.**

Tabletki przyjmuje się doustnie, a lekarz lub pielęgniarka podadzą wstrzyknięcia podskórne przy rozpoczęciu stosowania leku Yeytuo. Następnie wstrzyknięcia będą wykonywane co 6 miesięcy.

Dzień 1.:

- **Dwie tabletki** przyjmowane doustnie. Można je przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.
- **Dwa wstrzyknięcia** podawane przez lekarza lub pielęgniarkę. Dwa wstrzyknięcia będą podawane w tym samym czasie w odległości co najmniej 5 centymetrów od siebie w ścianę brzucha (brzuch) lub udo.

Dzień 2.:

- **Dwie tabletki** przyjmowane doustnie, jak powyżej.

Co 6 miesięcy:

- **Dwa wstrzyknięcia** podawane przez lekarza lub pielęgniarkę, jak powyżej.

W przypadku trudności z połknięciem tabletki w całości, można podzielić ją na pół. Należy zażyć obie połowy tabletki jedna po drugiej, aby przyjąć całą dawkę. Nie przechowywać podzielonej tabletki.

Ważne jest zgłaszanie się na zaplanowane wizyty co 6 miesięcy (26 tygodni) w celu otrzymania wstrzyknięć leku Yeytuo. Pomoże to w dalszej ochronie przed zakażeniem HIV.

- Należy zaplanować wizytę u lekarza lub pielęgniarki, aby mieć pewność, że kolejne wstrzyknięcia zostaną podane na czas.
- Kolejne wstrzyknięcie musi zostać podane w ciągu 28 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia.

Podanie większej niż zalecana dawki leku Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań

Lek ten będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę, więc podanie zbyt dużej dawki jest mało prawdopodobne. Jeśli pacjent ma jednak obawy, należy porozmawiać o nich z lekarzem lub pielęgniarką.

Pominięcie wizyty związanej z przyjęciem leku Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań

- Jeśli pacjent uzna, że nie będzie w stanie zgłosić się na wizytę, na której ma przyjąć wstrzyknięcia, powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką w celu omówienia możliwości postępowania. Jeśli pacjent musi przełożyć zaplanowaną wizytę związaną z przyjęciem wstrzyknięcia, istnieje możliwość tymczasowego przyjmowania w zamian leku Yeytuo w postaci tabletek.
- **Przyjmowanie leku Yeytuo w postaci tabletek w przypadku konieczności przełożenia wizyty związanej z przyjęciem wstrzyknięcia**
 - **Przyjmować jedną tabletkę doustnie co 7 dni, aż do wznowienia wstrzyknięć.** Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.
 - Ważne jest kontynuowanie przyjmowania leku Yeytuo zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.

Jeśli pacjent pominie przyjęcie lub zwymiotuje tabletki, w celu dalszego postępowania należy zapoznać się z informacjami zawartymi w ulotce dołączonej do opakowania leku Yeytuo w postaci tabletek.

Nie przerywać przyjmowania leku Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań bez konsultacji z lekarzem lub pielęgniarką.

Stosowanie leku Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań należy kontynuować tak długo, jak zaleca to lekarz lub pielęgniarka. Nie przerywać stosowania, chyba że zaleci tak lekarz lub pielęgniarka. Pominięcie przyjęcia leku Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań lub tabletek zwiększa ryzyko zakażenia HIV.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- **Reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku Yeytuo**
Objawami mogą być:
 - zgrubienie lub guzek, który może nie ustąpić przez dłuższy czas niż w przypadku innych reakcji w miejscu wstrzyknięcia lub może nie ustąpić wcale,
 - ból i dyskomfort,
 - reakcje zapalne, takie jak zaczerwienienie, świąd i obrzęk,
 - otwarta rana na skórze.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Yeytuo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i na pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yeytuo

Substancją czynną leku jest lenakapawir. Każda fiolka jednodawkowa zawiera 463,5 mg lenakapawiru.

Pozostałe składniki to:

Makrogol (E1521), woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Yeytuo i co zawiera opakowanie

Yeytuo roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) jest żółtym do brązowego, przezroczystym roztworem, bez widocznych cząstek stałych. Opakowanie leku Yeytuo zawiera dwie szklane fiolki, każda po 1,5 ml roztworu do wstrzykiwań. Fiolki te stanowią element zestawu do wstrzykiwań, który zawiera także: 2 igły do pobierania (umożliwiające lekarzowi lub pielęgniarce pobranie leku Yeytuo z fiolki), 2 jednorazowe strzykawki i 2 igły do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf.: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH

Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.

Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.

Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH

Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

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

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

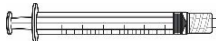
Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Instrukcja użycia leku Yeytuo 464 mg roztwór do wstrzykiwań

Każde opakowanie produktu zawiera

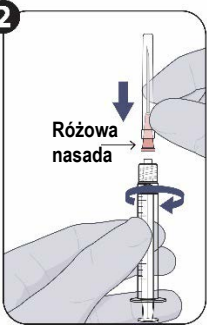
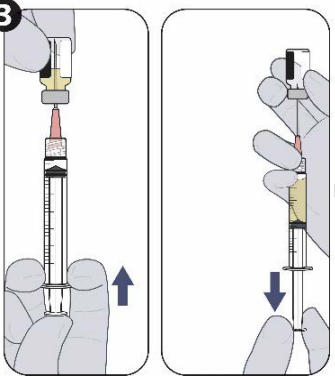
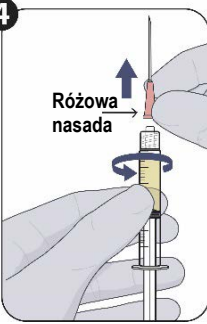
2 fiolki	
2 strzykawki	
2 igły do pobierania 18G, 40 mm	
2 igły do wstrzykiwań 22G, 13 mm	

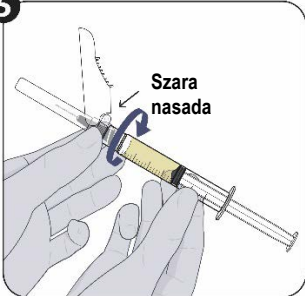
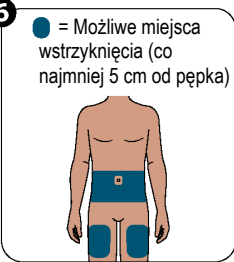
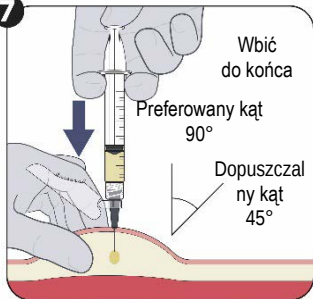
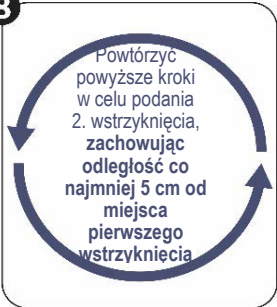
Wszystkie składniki opakowania są przeznaczone do jednorazowego użycia.

W celu podania pełnej dawki konieczne jest podanie **dwóch wstrzyknień po 1,5 ml**. Igła w rozmiarze 18G służy **wyłącznie do pobierania leku**.

Należy upewnić się, że:

- Fiolka zawiera **roztwór barwy żółtej do brązowej, bez cząstek**
- Zawartość **nie jest uszkodzona**
- Produkt **nie jest przeterminowany**

1. Przygotować fiolkę	
	Zdjąć wieczko.
	Oczyścić korek fiolki gazikiem nasączonym alkoholem.
2. Podłączyć igłę do pobierania 18G do strzykawki	
	
3. Napelnić strzykawkę	
	• Wstrzyknąć 1,5 ml powietrza do fiolki. • Pobrać całą zawartość.
4. Zdjąć igłę do pobierania 18G ze strzykawki	
	

5. Zamontować igłę 22G do wstrzykiwań do strzykawki, usunąć pęcherzyki powietrza i nastawić dawkę 1,5 ml	
5 	
6. Wybrać i oczyścić miejsce wstrzyknięcia	
6 	Możliwe miejsca wstrzyknięcia (co najmniej 5 cm od pępka)
7. Wstrzyknąć podskórnie 1,5 ml produktu Yeytuo	
7 	
8. Podać 2. wstrzyknięcie	
8 	

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Yeytuo 300 mg tabletki powlekane lenakapawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Yeytuo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Yeytuo
3. Jak przyjmować lek Yeytuo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Yeytuo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Yeytuo i w jakim celu się go stosuje

Lek Yeytuo zawiera substancję czynną o nazwie lenakapawir. Jest to długo działający lek przeciwwretrowirusowy znany jako inhibitor kapsydu. Lenakapawir, substancja czynna leku Yeytuo, wiąże się z białkami zewnętrznej warstwy HIV-1, upośledzając jego zdolność do namnażania się i rozprzestrzeniania.

Lek Yeytuo jest stosowany w **zapobieganiu zakażeniu HIV-1 u dorosłych i młodzieży** o masie ciała co najmniej 35 kg, u których występuje zwiększone ryzyko zakażenia HIV-1. Jest to tak zwana *profilaktyka przedekspozycyjna* (ang. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP). Lek należy stosować w połączeniu ze stosowaniem zasad bezpiecznego seksu.

Lekarz zaleci pacjentowi przyjęcie leku Yeytuo w postaci tabletek przed podaniem mu leku Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań po raz pierwszy.

W przypadku przyjmowania wstrzyknięć leku Yeytuo, gdy planowane jest pominięcie zaplanowanych wstrzyknięć leku Yeytuo można w zamian przyjmować Yeytuo w postaci tabletek do momentu, w którym wznowione zostaną wstrzyknięcia (patrz punkt 3).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Yeytuo

Kiedy nie przyjmować leku Yeytuo

- Jeśli pacjent ma **uczulenie** na lenakapawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli **nie wiadomo, czy pacjent ma HIV**. Należy wykonać badanie, aby sprawdzić, czy przed rozpoczęciem stosowania leku Yeytuo nie występuje już zakażenie HIV. Lek Yeytuo może zapobiec zakażeniu HIV tylko wtedy, jeśli pacjent nie ma HIV.
- Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków:
 - **ryfampicyna**, stosowana w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy,

- **karbamazepina, fenytoina**, stosowane w zapobieganiu napadom padaczkowym,
- **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji i lęku.

→ Jeśli pacjent uważa, że dotyczy go którykolwiek z powyższych punktów, **nie może przyjmować leku Yeytuo i powinien niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Samo przyjmowanie leku Yeytuo może nie uchronić pacjenta przed zakażeniem HIV. Należy podjąć dodatkowe środki ostrożności, aby zapobiec zakażeniu HIV podczas przyjmowania leku Yeytuo:**
 - Należy zawsze stosować zasady bezpiecznego seksu. Należy korzystać z prezerwatyw, by ograniczyć kontakt z nasieniem, wydzieliną z pochwy lub krwią.
 - Nie należy współdzielić ani ponownie używać igieł ani innego sprzętu do wstrzykiwań.
 - Należy wykonywać badania w celu wykrycia innych chorób przenoszonych drogą płciową, takich jak kiła i rzeżączka. Te choroby ułatwiają zakażenie się HIV.
- **Należy wykonywać badania w kierunku HIV** zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. Należy wykonywać badania przed rozpoczęciem stosowania oraz przed każdym wstrzyknięciem leku Yeytuo, aby mieć pewność, że w trakcie przyjmowania leku Yeytuo nie doszło do zakażenia HIV.
- **Należy przestrzegać harmonogramu wizyt**, aby na czas przyjmować wstrzyknięcia leku Yeytuo. Jeśli pacjent rozważa przerwanie przyjmowania wstrzyknięć, powinien porozmawiać o tym z lekarzem lub pielęgniarką: przerwanie przyjmowania wstrzyknięć może zwiększyć ryzyko zakażenia HIV. Jeśli pacjent przerwie lub pominie zaplanowaną wizytę, podczas której wykonywane jest wstrzyknięcie, może być konieczne zastosowanie innych leków lub wdrożenie środków ostrożności w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV i potencjalnego rozwoju oporności wirusologicznej.
- W przypadku podejrzenia zakażenia HIV **należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę**. Mogą oni zlecić wykonanie dodatkowych badań, aby upewnić się, że pacjent nadal nie ma HIV.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy grypopodobne, może to oznaczać niedawne zakażenie się HIV. Te objawy mogą wskazywać na zakażenie HIV:
 - zmęczenie,
 - gorączka,
 - bóle stawów lub mięśni,
 - ból głowy,
 - wymioty lub biegunka,
 - wysypka,
 - nocne poty,
 - powiększenie węzłów chłonnych na szyi lub w pachwinach.

→ **Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wszelkich objawach grypopodobnych**, które występowały zarówno w miesiącu poprzedzającym rozpoczęcie przyjmowania leku Yeytuo, jak i w dowolnym momencie przyjmowania leku Yeytuo.

W przypadku dodatkowych pytań dotyczących sposobów zapobiegania zakażeniu HIV należy rozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku osobom o masie ciała poniżej 35 kg, ponieważ nie badano jego stosowania u tych osób.

Lek Yeytuo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Yeytuo może wchodzić w interakcje z innymi lekami. Może to zaburzyć prawidłowe działanie leku Yeytuo lub innych leków lub może to nasilić działania niepożądane. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza lub pielęgniarkę lub sprawdzenie stężenia leku we krwi.

Leki, których w żadnym przypadku nie wolno przyjmować z lekiem Yeytuo, to:

- **ryfampicyna**, stosowana w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy,
- **karbamazepina, fenytoina**, stosowane w zapobieganiu napadom padaczkowym,
- **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w depresji i lęku.

→ Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, **nie może przyjmować leku Yeytuo i powinien niezwłocznie powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę.**

W szczególności należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych np. gruźlicy, zawierające:
 - ryfabutyne lub ryfapentynę
- leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom padaczkowym, zawierające:
 - okskarbazepinę lub fenobarbital
- leki stosowane w leczeniu migreny, zawierające:
 - dihydroergotaminę lub ergotaminę
- leki stosowane w leczeniu impotencji i nadciśnienia płucnego, zawierające:
 - sildenafil lub tadalafil
- lek stosowany w leczeniu impotencji, zawierający:
 - wardenafil
- kortykosteroidy (określane także jako „steroidy”) podawane doustnie lub we wstrzyknięciu, stosowane w leczeniu alergii, chorób zapalnych jelit i innych chorób przebiegających ze stanem zapalnym organizmu, zawierające:
 - deksametazon lub hydrokortyzon/kortyzon
- leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu, zawierające:
 - lowastatynę lub symwastatynę
- leki przeciwaritmiczne stosowane w leczeniu chorób serca, zawierające:
 - digoksynę
- leki ułatwiające zasypianie, zawierające:
 - midazolam lub triazolam
- leki przeciwzakrzepowe stosowane w zapobieganiu powstawania i leczeniu zakrzepów krwi, zawierające:
 - rywaroksaban, dabigatran lub edoksaban

→ **Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków** lub rozpoczyna przyjmowanie któregoś z tych leków podczas przyjmowania leku Yeytuo. Leczenia nie wolno przerywać bez konsultacji z lekarzem lub pielęgniarką.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się, aby lek Yeytuo miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Yeytuo zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Yeytuo

Przed rozpoczęciem stosowania leku Yeytuo i przed każdym wstrzyknięciem **pacjent musi uzyskać ujemny wynik badania w kierunku zakażenia HIV**.

Tabletki przyjmuje się doustnie, a lekarz lub pielęgniarka podadzą wstrzyknięcia podskórne przy rozpoczęciu stosowania leku Yeytuo. Następnie wstrzyknięcia będą wykonywane co 6 miesięcy.

Dzień 1.:

- **Dwie tabletki** przyjmowane doustnie. Można je przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.
- **Dwa wstrzyknięcia** podawane przez lekarza lub pielęgniarkę. Dwa wstrzyknięcia będą podawane w tym samym czasie w odległości co najmniej 5 centymetrów od siebie w ścianę brzucha (brzuch) lub udo.

Dzień 2.:

- **Dwie tabletki** przyjmowane doustnie, jak powyżej.

Co 6 miesięcy:

- **Dwa wstrzyknięcia** podawane przez lekarza lub pielęgniarkę, jak powyżej.

W przypadku trudności z połknięciem tabletki w całości, można podzielić ją na pół. Należy zażyć obie połowy tabletki jedna po drugiej, aby przyjąć całą dawkę. Nie przechowywać podzielonej tabletki.

Ważne jest zgłaszanie się na zaplanowane wizyty co 6 miesięcy (26 tygodni) w celu otrzymania wstrzyknięć leku Yeytuo. Pomoże to w dalszym zapobieganiu zakażeniu HIV.

- Należy zaplanować wizytę u lekarza lub pielęgniarki, aby mieć pewność, że kolejne wstrzyknięcia zostaną podane na czas.
- Kolejne wstrzyknięcie musi zostać podane w ciągu 28 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Yeytuo

Należy niezwłocznie zwrócić się o poradę do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty. Jeśli pacjent przyjmie większą niż zalecana dawkę leku Yeytuo, może występować u niego większe ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4, Możliwe działania niepożądane).

Ważne jest, aby nie pominąć dawki leku Yeytuo w postaci tabletek.

Jeśli pacjent zapomni o przyjęciu tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty w ciągu 3 godzin po przyjęciu leku Yeytuo w postaci tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką i przyjąć dwie kolejne tabletki. Jeśli wymioty wystąpią po upływie 3 godzin od przyjęcia leku Yeytuo, nie należy przyjmować kolejnych tabletek, aż do następnej zaplanowanej pory przyjęcia tabletek lub otrzymania wstrzyknięcia.

Pominięcie wizyty związanej z przyjęciem leku Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań

- Jeśli pacjent uzna, że nie będzie w stanie zgłosić się na wizytę, na której ma przyjąć wstrzyknięcia, powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką w celu omówienia możliwości postępowania. Jeśli pacjent musi przełożyć zaplanowaną wizytę związaną z przyjęciem wstrzyknięcia, istnieje możliwość tymczasowego przyjmowania w zamian leku Yeytuo w postaci tabletek.
- **Przyjmowanie leku Yeytuo w postaci tabletek w przypadku konieczności przełożenia wizyty związanej z przyjęciem wstrzyknięcia**
 - **Przyjmować jedną tabletkę doustnie co 7 dni, aż do wznowienia wstrzyknięć.** Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.
 - Ważne jest kontynuowanie przyjmowania leku Yeytuo zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.

Nie przerywać przyjmowania leku Yeytuo bez konsultacji z lekarzem lub pielęgniarką.

Przyjmować lek Yeytuo tak długo, jak zaleca to lekarz. Nie przerywać stosowania, chyba że zaleci tak lekarz. Pominięcie przyjęcia leku Yeytuo w postaci roztworu do wstrzykiwań lub tabletek zwiększa ryzyko zakażenia HIV.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Yeytuo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yeytuo

Substancją czynną leku jest lenakapawir. Każda tabletkę zawiera sól sodową lenakapawiru, co odpowiada 300 mg lenakapawiru.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421), celuloza mikrokryształiczna (E460), kroscarmeloza sodowa (E468), kopowidon, magnezu stearynian (E572), poloksamer (patrz punkt 2 „*Lek Yeytuo zawiera sól*”).

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Yeytuo i co zawiera opakowanie

Yeytuo, tabletki powlekane to beżowe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie tabletki oraz „62L” na drugiej stronie tabletki. Lek Yeytuo jest pakowany w butelki zawierające 4 tabletki. Każda butelka zawiera środek pochłaniający wilgoć w postaci żelu krzemionkowego, który musi być zamknięty w butelce, aby chronić tabletki. Środek pochłaniający wilgoć w postaci żelu krzemionkowego znajduje się w osobnym opakowaniu i nie należy go połykać.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA ROCZNEJ OCHRONY DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **rocznej ochrony dopuszczenia do obrotu**

CHMP dokonał oceny danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem przepisów wynikających z art. 14 ust. 11 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, i uznaje, że nowe wskazanie terapeutyczne przynosi istotne korzyści kliniczne w porównaniu z obecnymi terapiami, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.