

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yeytuo 464 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis unidose contém lenacapavir sódico equivalente a 463,5 mg de lenacapavir em 1,5 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, amarela a castanha.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Yeytuo injetável é indicado em associação com práticas sexuais mais seguras, para profilaxia pré-exposição (PrEP) para reduzir o risco de infeção por VIH-1 por via sexual em adultos e adolescentes com risco acrescido de contrair VIH-1, que pesem pelo menos 35 kg (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Yeytuo deve ser prescrito por um profissional de saúde experiente na gestão da prevenção do VIH.

As injeções devem ser administradas por um profissional de saúde.

Todos os indivíduos têm de ser rastreados para o VIH-1 antes de iniciarem lenacapavir, antes de cada injeção subsequente e, adicionalmente, conforme clinicamente adequado (ver secções 4.3 e 4.4). O teste combinado de deteção de antígeno/anticorpo e o teste baseado em RNA VIH devem ser negativos. Recomenda-se que os médicos prescritores realizem ambos os testes, mesmo que o resultado do teste baseado em RNA VIH esteja disponível após o início de lenacapavir. Se a estratégia combinada que inclui ambos os testes, não estiver disponível, a testagem deve seguir as orientações locais.

Antes do início de Yeytuo, os profissionais de saúde devem identificar os indivíduos para os quais é adequado o esquema posológico de início obrigatório e de continuação a cada 6 meses, e aconselhar os indivíduos sobre a importância da adesão às consultas agendadas para administração (ver secção 4.4).

Posologia

O esquema posológico em adultos e adolescentes com um peso mínimo de 35 kg consiste numa administração de início obrigatória (injeções subcutâneas e comprimidos orais) seguida de uma administração de continuação a cada 6 meses (injeções subcutâneas) (Tabela 1).

Os comprimidos orais podem ser tomados com ou sem alimentos (ver RCM de Yeytuo comprimidos).

Tabela 1: Esquema posológico para início e continuação de lenacapavir

Momento do tratamento	
Dose de lenacapavir: Iniciação^a	
Dia 1	927 mg por injeção subcutânea (2 x injeções de 1,5 ml ^b) 600 mg por via oral (2 x comprimidos de 300 mg)
Dia 2	600 mg por via oral (2 x comprimidos de 300 mg)
Dose de lenacapavir: Continuação	
A cada 6 meses (26 semanas) ^c +/- 2 semanas	927 mg por injeção subcutânea (2 x injeções de 1,5 ml ^b)

a O esquema posológico de início completo, constituído por injeções subcutâneas e comprimidos orais, é obrigatório; a eficácia de lenacapavir só foi estabelecida com este esquema posológico.

b Duas injeções, com a segunda injeção a pelo menos 5 centímetros da primeira injeção (ver Modo de administração).

c A partir da data da última injeção.

Dose esquecida

Injeções adiadas previstas

Durante a administração de continuação, se se prever que a injeção calendarizada aos 6 meses seja adiada por mais de 2 semanas, os comprimidos de lenacapavir podem ser utilizados para dose de substituição oral de forma provisória (durante até 6 meses, se necessário), até que as injeções sejam retomadas. A dose de substituição oral deve ser iniciada no prazo de 26 a 28 semanas a partir da última injeção. O esquema posológico é de 300 mg (1 comprimido) por via oral, uma vez a cada 7 dias. Retomar a administração de injeções de continuação no prazo de 7 dias após a última dose oral (ver Tabela 1).

Injeções esquecidas

Durante o período de continuação, se tiverem decorrido mais de 28 semanas desde a última injeção e não tiverem sido tomados lenacapavir comprimidos para dose de substituição oral, reiniciar o esquema posológico de início a partir do Dia 1 (ver Tabela 1).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico de lenacapavir em indivíduos idosos. Existem dados limitados disponíveis sobre a utilização de lenacapavir em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste posológico de lenacapavir em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (depuração da creatinina [ClCr] $\geq$ 15 ml/min). Lenacapavir não foi estudado em indivíduos com doença renal terminal (ClCr < 15 ml/min ou em terapêutica de substituição renal) (ver secção 5.2), portanto, lenacapavir deve ser utilizado com precaução nestes indivíduos.

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico de lenacapavir em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Classe A ou B de Child-Pugh). Lenacapavir não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 5.2), pelo que lenacapavir deve ser utilizado com precaução nestes indivíduos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de lenacapavir em crianças e adolescentes com menos de 35 kg não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via subcutânea apenas.

As injeções de lenacapavir apenas podem ser administradas por via subcutânea no abdómen ou coxa (duas injeções, com a segunda injeção a pelo menos 5 centímetros da primeira injeção) por um profissional de saúde (ver secção 6.6). NÃO administrar por via intradérmica (ver secção 4.4).

Para obter instruções sobre a preparação e a administração, ver “Instruções de utilização” no folheto informativo. As “Instruções de utilização” também estão disponíveis como um cartão no kit para a injeção.

Após a injeção de lenacapavir, forma-se um depósito de fármaco subcutâneo a partir do qual lenacapavir é lentamente libertado do local de administração. Em alguns indivíduos, isto pode provocar um nódulo no local de injeção (ver secções 4.8 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização em indivíduos com estado de VIH-1 desconhecido (ver secção 4.4).

Coadministração com indutores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1, tais como:

- antimicobacterianos: rifampicina
 - anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína
 - medicamentos à base de plantas: hipericão (*Hypericum perforatum*)
- (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Estratégia de prevenção

Yeytuo só deve ser utilizado para prevenir a infeção por VIH-1 em indivíduos confirmados como VIH negativos. O estado negativo de VIH-1 deve ser confirmado antes do início de lenacapavir. Os indivíduos devem ser testados novamente quanto ao VIH-1 antes de cada injeção subsequente de lenacapavir e, adicionalmente, conforme clinicamente adequado.

Se houver suspeita de exposições recentes (< 1 mês) ao VIH-1 ou se estiverem presentes sintomas clínicos consistentes com uma infeção aguda por VIH-1, o estado de VIH-1 deve ser reconfirmado.

Yeytuo deve ser utilizado para prevenir a infeção por VIH-1 como parte de uma estratégia para reduzir o risco de infeções sexualmente transmissíveis (IST). Devem ser identificados os indivíduos para os quais o esquema posológico de injeções de início obrigatório e de continuação a cada 6 meses é adequado. A não adesão ao esquema posológico de início obrigatório e de continuação (ver secção 4.2) pode levar à aquisição de infeção por VIH-1. Os indivíduos devem ser aconselhados e apoiados quanto ao cumprimento do esquema de administração de lenacapavir, sobre a utilização de outras medidas de prevenção de IST e sobre a importância de fazer o teste do VIH-1 e de outras IST.

Foram atingidas concentrações plasmáticas médias de lenacapavir associadas a atividade antivírica significativa ao Dia 2 da dose de início obrigatória e mantiveram-se durante o intervalo posológico de 26 semanas (ver secção 5.2). O tempo exato desde o início de lenacapavir para PrEP ao VIH-1 até à proteção máxima contra a infeção por VIH-1 é desconhecido.

Risco de resistência

Lenacapavir pode nem sempre ser eficaz na prevenção da infeção por VIH-1 (ver secção 5.1). Existe um risco de desenvolvimento de resistência a lenacapavir se um indivíduo contrair VIH-1 antes ou

durante a utilização de Yeytuo, ou após a descontinuação de Yeytuo. Para minimizar este risco, é essencial confirmar o estado negativo do VIH-1 antes de cada injeção subsequente e, adicionalmente, conforme clinicamente apropriado. Por si só, Yeytuo não constitui um regime completo para o tratamento do VIH-1 e surgiram mutações em alguns indivíduos com infeção por VIH-1 não detetada que estavam apenas a fazer Yeytuo. Os indivíduos com VIH-1 confirmado devem iniciar imediatamente um regime completo de tratamento do VIH-1 para reduzir o risco de desenvolver resistência.

Propriedades de ação prolongada

Poderão permanecer concentrações residuais de lenacapavir na circulação sistémica dos indivíduos durante períodos prolongados (até 12 meses ou mais).

Estas concentrações poderão afetar a exposição a outros medicamentos (isto é, substratos sensíveis ao CYP3A e à gp-P) que forem iniciados nos 9 meses posteriores à última dose subcutânea de lenacapavir (ver secção 4.5).

Se lenacapavir for descontinuado e for clinicamente adequado continuar a PrEP, devem ser consideradas e iniciadas formas alternativas de PrEP no prazo de 28 semanas após a última injeção de lenacapavir.

Reações no local da injeção

Reações no local da injeção com uma administração incorreta

A administração incorreta (injeção intradérmica) foi associada a reações graves no local da injeção, incluindo necrose e úlcera. As injeções de Yeytuo devem apenas ser administradas por via subcutânea (ver secção 4.2).

Nódulos de desaparecimento lento ou permanentes e indurações no local da injeção

A administração de Yeytuo pode resultar em reações no local da injeção (RLI), incluindo nódulos ou indurações. O profissional de saúde deve informar os indivíduos de que os nódulos e indurações no local da injeção podem demorar mais tempo a desaparecer do que outras RLI ou que podem não desaparecer (ver secção 4.8). Não se compreende totalmente o mecanismo associado à persistência dos nódulos no local da injeção em alguns indivíduos, mas pode estar relacionado com a presença do depósito de fármaco subcutâneo e com uma reação a um corpo estranho associada no local da injeção. As RLI não resolvidas devem ser sujeitas a monitorização clínica.

Coadministração com outros medicamentos

A coadministração com medicamentos que são indutores moderados do CYP3A e da gp-P não é recomendada (ver secção 4.5).

A coadministração com medicamentos que são inibidores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 em conjunto (ou seja, das 3 vias) não é recomendada (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por injeção, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de lenacapavir

Lenacapavir é um substrato do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1. Os indutores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 podem diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de lenacapavir, o que pode resultar numa menor eficácia de lenacapavir. A administração concomitante de lenacapavir

com indutores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 é contraindicada (ver secção 4.3). Indutores moderados do CYP3A e gp-P podem diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir. A administração concomitante de lenacapavir com indutores moderados do CYP3A e da gp-P não é recomendada (ver secção 4.4).

Os inibidores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 em conjunto (ou seja, das 3 vias) podem aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de lenacapavir e, por conseguinte, a coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).

Os inibidores potentes apenas do CYP3A4 ou os inibidores potentes do CYP3A4 e da gp-P em conjunto não resultam num aumento clinicamente significativo da exposição ao lenacapavir.

Efeito de lenacapavir na farmacocinética de outros medicamentos

Lenacapavir é um inibidor moderado do CYP3A e um inibidor da gp-P. É aconselhada precaução se lenacapavir for coadministrado com um substrato sensível ao CYP3A e/ou à gp-P com um índice terapêutico estreito. Lenacapavir não é um inibidor clinicamente significativo da BCRP e não inibe OATP.

Os dados de interação clínica medicamentosa para lenacapavir como alvo provêm de estudos com lenacapavir oral. Não estão disponíveis dados de interação clínica medicamentosa para lenacapavir subcutâneo.

Tabela 2: Interações entre Yeytuo e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Yeytuo
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina ^{a,b} (600 mg uma vez por dia) (indutor potente do CYP3A e um indutor da gp-P e da UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 55%	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
Rifabutina Rifapentina	Interação não estudada. A coadministração de rifabutina ou rifapentina pode reduzir as concentrações plasmáticas de lenacapavir.	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina Fenitoína	Interação não estudada.	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
Oxcarbazepina Fenobarbital	A coadministração de carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína com lenacapavir pode diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir.	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4). Devem ser considerados anticonvulsivantes alternativos.
MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interação não estudada. A coadministração de hipericão pode diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir.	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Yeytuo
AGENTES ANTIRRETROVÍRICOS		
Atazanavir/cobicistate ^{b,c,d} (300 mg/150 mg uma vez por dia) (inibidor potente do CYP3A e um inibidor da UGT1A1 e da gp-P)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Não se recomenda a coadministração de lenacapavir e inibidores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 (ver secção 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg uma vez por dia) (indutor moderado do CYP3A e indutor da gp-P)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
Cobicistate ^{b,c,d} (150 mg uma vez por dia) (inibidor potente do CYP3A e inibidor da gp-P)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Não é necessário ajuste posológico de lenacapavir.
Darunavir/cobicistate ^{b,c,d} (800 mg/150 mg uma vez por dia) (inibidor potente do CYP3A e um inibidor e indutor da gp-P)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofovir alafenamida ^{c,e} (25 mg) (substrato de gp-P)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Não é necessário ajuste posológico de tenofovir alafenamida.
DERIVADOS DA ERGOTAMINA		
Di-hidroergotamina Ergotamina	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Recomenda-se precaução quando for coadministrada di-hidroergotamina ou ergotamina com lenacapavir.
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interação não estudada. A concentração plasmática dos inibidores da PDE-5 poderá aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Utilização de inibidores da PDE-5 para a hipertensão arterial pulmonar: A coadministração com tadalafil não é recomendada. Utilização de inibidores da PDE-5 para a disfunção erétil: Sildenafil: É recomendada uma dose inicial de 25 mg. Vardenafil: Não mais de 5 mg num período de 24 horas. Tadalafil: - Para utilização conforme necessário: não mais de 10 mg a cada 72 horas - Para utilização uma vez por dia: a dose não deve exceder 2,5 mg

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Yeytuo
CORTICOSTEROIDES (sistémicos)		
Dexametasona Hidrocortisona/cortisona	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas de corticosteroides poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir. As concentrações plasmáticas de lenacapavir poderão diminuir quando coadministrado com dexametasona sistémica.	A coadministração de lenacapavir com corticosteroides cuja exposição aumente significativamente com inibidores do CYP3A pode aumentar o risco de síndrome de Cushing e supressão adrenal. Iniciar com a dose inicial mais baixa e titular cuidadosamente ao mesmo tempo que se monitoriza a segurança. Recomenda-se precaução quando for coadministrada dexametasona sistémica com lenacapavir, em particular para utilização de longa duração. Devem ser considerados corticosteroides alternativos.
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE		
Lovastatina Sinvastatina	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Iniciar lovastatina e sinvastatina com a dose inicial mais baixa e titular cuidadosamente ao mesmo tempo que se monitoriza a segurança (p. ex., miopatia).
Atorvastatina		Não é necessário ajuste posológico de atorvastatina.
Pitavastatina ^{c,e} (dose única de 2 mg; simultaneamente ou 3 dias após lenacapavir) (substrato de OATP)	Pitavastatina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Não é necessário ajuste posológico de pitavastatina e rosuvastatina.
Rosuvastatina ^{c,e} (dose única de 5 mg) (substrato de BCRP e OATP)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 31% C_{max}: ↑ 57%	
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina	Interação não estudada. A concentração plasmática de digoxina poderá aumentar quando coadministrada com lenacapavir.	Recomenda-se precaução, sendo recomendada a monitorização da concentração terapêutica da digoxina.
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Midazolam ^{c,e} (dose única de 2,5 mg; oral; administração simultânea) (substrato de CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C_{max}: ↑ 94% 1-hidroximidazolam^g: AUC: ↓ 24% C_{max}: ↓ 46%	Recomenda-se precaução quando for coadministrado midazolam ou triazolam com lenacapavir.
Midazolam ^{c,e} (dose única de 2,5 mg; oral; 1 dia após lenacapavir) (substrato de CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C_{max}: ↑ 116% 1-hidroximidazolam^g: AUC: ↓ 16% C_{max}: ↓ 48%	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Yeytuo
Triazolam	Interação não estudada. A concentração plasmática de triazolam poderá aumentar quando coadministrado com lenacapavir.	
ANTICOAGULANTES		
Anticoagulantes orais diretos (ACOD) Rivaroxabano Dabigatrano Edoxabano	Interação não estudada. A concentração plasmática de ACOD poderá aumentar quando coadministrado com lenacapavir.	Devido ao potencial risco de hemorragia, poderá ser necessário um ajuste posológico do ACOD. Consulte o Resumo das Características do Medicamento do ACOD para obter informações adicionais sobre a utilização em associação com inibidores moderados do CYP3A e/ou inibidores da gp-P.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol ^{a,b,h} (400 mg duas vezes por dia/200 mg duas vezes por dia) (inibidor potente do CYP3A)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico de lenacapavir.
Itraconazol Cetoconazol	Interação não estudada. A concentração plasmática de lenacapavir poderá aumentar quando coadministrado com itraconazol ou cetoconazol.	
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H ₂		
Famotidina ^{a,b} (40 mg uma vez por dia, 2 horas antes de lenacapavir)	Famotidina: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico de famotidina.
CONTRACETIVOS ORAIS OU DE AÇÃO PROLONGADA		
Contracetivos de ação prolongada: Acetato de medroxiprogesterona Etonogestrel Enantato de noretisterona	Os dados observados não indicam alterações clinicamente relevantes na exposição a contracetivos de ação prolongada.	Não é necessário qualquer ajuste da dose de contracetivos orais ou de ação prolongada.
Contracetivos orais: Etinilestradiol Progestinas	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas de contracetivos orais poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com Yeytuo
HORMONAS DE AFIRMAÇÃO DE GÉNERO (feminização ou masculinização)		
Estradiol Testosterona	Os dados observados não indicam alterações clinicamente relevantes na exposição a estradiol e testosterona.	Não é necessário ajuste posológico destas hormonas de afirmação de género.
Antiandrogénios Progestagénio	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	

- a Em jejum.
- b Este estudo foi efetuado utilizando uma dose única de 300 mg de lenacapavir administrada por via oral.
- c Pós-prandial.
- d Estes medicamentos antirretrovíricos são sondas para as enzimas/transportadores referenciados e não devem ser coadministrados com lenacapavir para PrEP.
- e Este estudo foi efetuado utilizando uma dose única de 600 mg de lenacapavir após um regime de carga de 600 mg duas vezes por dia durante 2 dias, tendo sido administradas doses únicas de 600 mg de lenacapavir por via oral com cada medicamento coadministrado.
- f O tenofovir alafenamida é convertido em tenofovir *in vivo*.
- g Metabolito ativo principal do midazolam.
- h Este estudo foi efetuado utilizando uma dose de carga de 400 mg de voriconazol duas vezes por dia durante um dia, seguido de uma dose de manutenção de 200 mg duas vezes por dia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Indivíduos com potencial para engravidar

Indivíduos com potencial para engravidar devem ser aconselhados sobre as propriedades de ação prolongada da injeção de lenacapavir.

Se um indivíduo planejar engravidar, devem ser discutidos os benefícios e os riscos de iniciar ou manter Yeytuo durante a gravidez.

Gravidez

Existem dados limitados (130 resultados de nascimentos) sobre a utilização de lenacapavir em mulheres grávidas. As taxas de resultados adversos na gravidez nas participantes que tomaram Yeytuo foram semelhantes às taxas anteriormente notificadas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Yeytuo pode ser considerado durante a gravidez se o benefício esperado for superior ao risco potencial para o feto.

Amamentação

Lenacapavir está presente no leite materno. Lenacapavir foi detetado em níveis baixos em lactentes amamentados por participantes que engravidaram enquanto tomavam Yeytuo (ver secção 5.2). Não existe informação suficiente sobre os efeitos de lenacapavir em recém-nascidos/lactentes.

Yeytuo pode ser considerado durante a amamentação se o benefício esperado for superior ao risco potencial para a criança.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de lenacapavir na fertilidade humana masculina ou feminina. Estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos de lenacapavir na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Yeytuo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente no PURPOSE 1 e no PURPOSE 2 foi reação no local da injeção (71% e 85%, respetivamente).

Lista tabelada das reações adversas

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Lista tabelada das reações adversas

Frequência ^a	Reação adversa
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Muito frequentes	reações no local da injeção ^b

a Frequência baseada em todos os acontecimentos adversos no PURPOSE 1 e no PURPOSE 2 (ver secção 5.1) atribuídos a lenacapavir (ou ao procedimento) pelo investigador.

a Inclui nódulo no local da injeção, dor, induração, eritema, tumefação, prurido, contusão, sensação de calor, descoloração, edema, úlcera, hematoma, hemorragia e mal-estar.

Descrição de reações adversas associadas à injeção

Reações no local da injeção (RLI)

PURPOSE 1

No PURPOSE 1, 71% dos participantes que estavam a receber lenacapavir apresentaram RLI, em comparação com 38% dos participantes que estavam a receber injeções placebo (e emtricitabina/tenofovir alafenamida [FTC/TAF] ou emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato [FTC/TDF]). A maioria dos participantes que tomou lenacapavir apresentou RLI de gravidade ligeira (Grau 1, 50%) ou moderada (Grau 2, 21%). Foram notificadas RLI de Grau 3 em 4 (0,2%) participantes e incluíram úlcera e nódulo. Lenacapavir foi descontinuado devido a RLI em 4 (0,2%) participantes.

Nódulos: foi relatado nódulo no local da injeção em 66% dos participantes que receberam lenacapavir e resolveu-se mais lentamente do que outras RLI. A duração mediana dos nódulos foi de 274 (180, 407) dias. Dos eventos de nódulo no local da injeção associados ao Dia 1 de injeções de lenacapavir, 70% desapareceram num período de tempo mediano de 276 dias.

Outras RLI: as outras RLI notificadas em mais de 2% dos participantes que receberam lenacapavir foram dor (34%), tumefação (5%), induração (4%) e prurido (3%). A duração mediana das RLI, excluindo nódulos e indurações, foi de 9 (4 a 30) dias.

PURPOSE 2

No PURPOSE 2, 85% dos participantes que receberam lenacapavir apresentaram RLI, em comparação com 70% dos participantes que receberam injeções placebo (e FTC/TDF). A maioria dos participantes apresentou RLI de gravidade ligeira (Grau 1, 66%) ou moderada (Grau 2, 18%). Foram notificadas RLI de Grau 3 em 14 (0,6%) participantes e incluíram úlcera, dor, eritema, edema e dermatite. Lenacapavir foi descontinuado devido a RLI em 26 (1,2%) participantes.

Nódulos: foi relatado nódulo no local da injeção em 65% dos participantes e resolveu-se mais lentamente que outras RLI. A duração mediana dos nódulos foi de 239 (163, 362) dias. Dos eventos de nódulo no local da injeção associados ao Dia 1 de injeções de lenacapavir, 70% desapareceram num período de tempo mediano de 269 dias.

Outras RLI: as outras RLI notificadas em mais de 2% dos participantes que receberam lenacapavir foram dor (58%), eritema (18%), induração (16%), tumefação (7%), prurido (4%), contusão (3%) e sensação de calor (2%). A duração mediana das RLI, excluindo nódulos e indurações, foi de 4 (2 a 8) dias.

População pediátrica

A segurança de lenacapavir foi avaliada em 59 adolescentes com idade entre 16 a < 18 anos e com um peso de ≥ 35 kg no PURPOSE 1 e no PURPOSE 2. As reações adversas nos adolescentes foram consistentes com as dos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o indivíduo deve ser monitorizado quanto a sinais ou sintomas de reações adversas (ver secção 4.8). O tratamento de uma sobredosagem com Yeytuo consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais, assim como a observação do estado clínico do indivíduo. Uma vez que lenacapavir apresenta uma ligação elevada às proteínas, é improvável que seja removido de forma significativa por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivírico para uso sistémico; outros antivíricos, código ATC: J05AX31

Mecanismo de ação

Lenacapavir é um inibidor seletivo e multietapa da função da cápside do VIH-1 que se liga diretamente à interface entre as subunidades de proteínas da cápside (CA). Lenacapavir inibe a replicação do VIH-1 através da interferência com múltiplos passos essenciais do ciclo de vida viral, incluindo a captação nuclear mediada pela cápside do ADN pró-viral do VIH-1 (através do bloqueio da ligação de proteínas de importação nuclear à cápside), a montagem e a libertação do vírus (através da interferência com o funcionamento de Gag/Gag-Pol, reduzindo a produção de subunidades de CA) e a formação do núcleo da cápside (através da perturbação da taxa de associação de subunidades da cápside, originando cápsides malformadas).

Atividade antivírica e seletividade *in vitro*

A atividade antivírica de lenacapavir contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastoides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4+. Os valores da CE₅₀ e da seletividade (CC₅₀/CE₅₀) variaram de 30 pM a 190 pM e de 140 000 a > 1 670 000, respetivamente, para o vírus VIH-1 do tipo selvagem (WT). A CE₉₅ ajustada às proteínas para lenacapavir foi de 4 nM (3,87 ng por mililitro) na linhagem de linfócitos T MT-4 para o vírus VIH-1 do tipo selvagem (WT).

Lenacapavir apresentou atividade antivírica em culturas celulares contra todos os grupos de VIH-1 (M, N, O), incluindo os subtipos A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir foi entre 15 e 25 vezes menos ativo contra isolados de VIH-2 em comparação com VIH-1.

Resistência

Em cultura celular

Foram selecionadas variantes do VIH-1 com sensibilidade reduzida a lenacapavir em culturas celulares. As seleções de resistência *in vitro* com lenacapavir identificaram 7 mutações na CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S e T107N, isoladamente ou em associação dupla. A sensibilidade fenotípica ao lenacapavir foi reduzida entre 4 a > 3226 vezes, em comparação com o vírus WT.

Em ensaios clínicos

Ocorreram 2 infeções incidentes (infeções que ocorreram após o início de lenacapavir para PrEP ao VIH-1) entre os participantes no grupo lenacapavir do ensaio PURPOSE 1. Ambas as infeções ocorreram após o momento da análise primária. A genotipagem do vírus num dos participantes não revelou qualquer substituição de capsídeos associada à resistência a lenacapavir. O segundo participante tinha cargas víricas que eram muito baixas para genotipagem.

Houve 3 infeções incidentes entre os participantes no grupo de lenacapavir do ensaio PURPOSE 2. Uma das infeções ocorreu após o momento da análise primária. Foram detetadas substituições associadas à resistência a lenacapavir em vírus dos 3 participantes, 2 com N74D e 1 com Q67H/K70R.

Resistência cruzada

A atividade antivírica *in vitro* de lenacapavir foi determinada num amplo espetro de mutantes sítio-dirigidos de VIH-1 e isolados de VIH-1 provenientes de doentes, com resistência às 4 principais classes de agentes antirretrovíricos (INTR, INNTR, ITI e IP; n = 58), bem como em vírus resistentes a inibidores da maturação (n = 32) e vírus resistentes à classe dos inibidores da entrada (IE) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc e enfuvirtida; n = 42). Estes dados indicaram que lenacapavir permaneceu totalmente ativo contra todas as variantes testadas, demonstrando assim um perfil de resistência sem sobreposição. Adicionalmente, a atividade antivírica de lenacapavir em isolados de doentes não foi afetada pela presença de polimorfismos de Gag de ocorrência natural.

Efeitos no eletrocardiograma

Num estudo do QT/QTc de desenho paralelo, lenacapavir não teve qualquer efeito clinicamente relevante no intervalo QTcF. Em exposições supraterapêuticas de lenacapavir (16 vezes mais altas do que as exposições terapêuticas de lenacapavir), o aumento médio previsto (intervalo de confiança superior de 90%) no intervalo QTcF foi de 2,6 (4,8) ms, e não foi observada qualquer associação (p = 0,36) entre as concentrações plasmáticas observadas de lenacapavir e a alteração no QTcF.

Dados clínicos

A eficácia e a segurança de lenacapavir na prevenção da infeção por VIH-1 foram avaliadas em dois ensaios multinacionais, aleatorizados, em dupla ocultação, com controlos ativos (PURPOSE 1 e PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Este estudo foi realizado em mulheres cisgênero sexualmente ativas. As participantes foram aleatorizadas para receber lenacapavir de acordo com o esquema posológico recomendado (ver Tabela 1, secção 4.2; n = 2134), FTC/TAF uma vez por dia (n = 2136) ou FTC/TDF uma vez por dia (n = 1068) numa proporção de 2:2:1.

A idade mediana das participantes era de 21 anos (variação, 16–26); e 99,9% eram negras. As características basais nas participantes aleatorizadas eram semelhantes às da população rastreada.

A eficácia de lenacapavir foi estabelecida através da comparação da incidência de VIH-1 no grupo lenacapavir com a incidência de VIH-1 no grupo FTC/TDF. Não foram observadas infeções incidentes por VIH-1 em nenhuma (0%) das participantes no grupo de lenacapavir, em comparação com 16 (1,5%) participantes no grupo com FTC/TDF. Lenacapavir demonstrou superioridade com uma redução de 100% no risco de infeção por VIH-1 em relação a FTC/TDF (Tabela 4).

Tabela 4: Resultados globais de infeção por VIH-1 no PURPOSE 1

	Lenacapavir n = 2134	FTC/TDF n = 1068	Proporção da taxa (IC de 95%)
Pessoas-anos	1939	949	-
Infeções por VIH-1 (taxa de incidência por 100 pessoas- anos)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

IC: intervalo de confiança

PURPOSE 2

Este estudo foi realizado com homens cisgênero sexualmente ativos, mulheres transgênero, homens transgênero e indivíduos de género não binário. Os participantes foram aleatorizados para tomar lenacapavir de acordo com o esquema posológico recomendado (ver Tabela 1, secção 4.2; n = 2179) ou FTC/TDF uma vez por dia (n = 1086) numa proporção de 2:1.

A idade mediana dos participantes era de 29 anos (intervalo, 17–74); 33% eram caucasianos; 27% eram negros, 13% eram asiáticos; 63% eram hispânicos/latinos; 22% identificavam-se como sendo de género diverso (mulheres transgênero, homens transgênero e pessoas de género não binário); e 1% tinha mais de 65 anos. As características basais nos participantes aleatorizados eram semelhantes às da população rastreada.

A eficácia de lenacapavir foi estabelecida através da comparação da incidência de VIH-1 no grupo de lenacapavir com a incidência de VIH-1 no grupo de FTC/TDF. Foram observadas infeções incidentes por VIH-1 em 2 (0,1%) dos participantes no grupo de lenacapavir, em comparação com 9 (0,8%) participantes no grupo de FTC/TDF. Lenacapavir demonstrou superioridade com uma redução de 89% em relação a FTC/TDF (Tabela 5). As infeções por VIH-1 nos dois participantes que tomaram lenacapavir foram diagnosticadas utilizando testes serológicos padrão para o VIH.

Tabela 5: Resultados globais de infeção por VIH-1 no PURPOSE 2

	Lenacapavir n = 2179	FTC/TDF n = 1086	Proporção da taxa (IC de 95%)
Pessoas-anos	1938	967	-
Infeções por VIH-1 (taxa de incidência por 100 pessoas- anos)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

IC: intervalo de confiança

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com lenacapavir em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção do VIH-1 (ver secção 4.2 para obter informações sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Administração subcutânea

A biodisponibilidade absoluta de lenacapavir após administração subcutânea foi de 91% com base numa análise farmacocinética da população. A administração de lenacapavir por via subcutânea forma um depósito de fármaco a partir do qual lenacapavir é lentamente libertado do local de administração, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 84 dias após a dose.

Administração oral

Lenacapavir é absorvido após administração oral com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem aproximadamente 4 horas após a administração de lenacapavir. A biodisponibilidade absoluta após administração oral de lenacapavir é baixa (aproximadamente 4 a 7%) com base numa análise farmacocinética da população. Lenacapavir é um substrato da gp-P.

Os valores de AUC, C_{max} e T_{max} de lenacapavir foram comparáveis após administração de uma refeição com teor em gorduras baixo (~400 kcal, 25% de gordura) ou elevado (~1000 kcal, 50% de gordura) em comparação com o estado de jejum. Lenacapavir oral pode ser administrado com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

As estimativas de parâmetros farmacocinéticos da população de lenacapavir após administração oral e subcutânea em participantes adultos e adolescentes (com um peso mínimo de 35 kg) são apresentadas na Tabela 6. São obtidas exposições semelhantes quando lenacapavir é administrado subcutaneamente no abdómen ou coxa.

Tabela 6: Parâmetros farmacocinéticos de lenacapavir após administração oral e subcutânea em participantes adultos e adolescentes que tomavam Yeytuo

Parâmetro Média (%CV)^{a, b}	Dia 1 até ao fim da semana 26	Estado estacionário
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: coeficiente de variação

a Exposição simulada utilizando análise FC da população.

b As concentrações plasmáticas médias de lenacapavir atingiram o quociente inibitório 4 (IQ4; 4 vezes superior à concentração efetiva de 95% ajustada à proteína *in vitro*) associado a uma atividade antivírica significativa no Dia 2 da dose de início obrigatória e mantiveram-se acima do IQ4 durante o intervalo posológico de 26 semanas.

Distribuição

O volume de distribuição de lenacapavir em estado estacionário foi de 1657 litros com base na análise farmacocinética da população. Lenacapavir apresenta uma ligação elevada às proteínas plasmáticas (99,8%).

Biotransformação

Após uma dose intravenosa única de lenacapavir marcado radioativamente em indivíduos saudáveis, 76% da radioatividade total foi recuperada a partir das fezes e < 1% a partir da urina. Lenacapavir não modificado representou a fração predominante no plasma (69%) e nas fezes (33%). O metabolismo desempenhou um papel menor na eliminação de lenacapavir. Lenacapavir foi metabolizado através de oxidação, N-desalquilação, hidrogenação, hidrólise de amida, glucuronidação, conjugação com hexose, conjugação com pentose e conjugação com glutatona; primariamente através do CYP3A e da UGT1A1. Nenhum metabolito em circulação isolado foi responsável por mais de 10% da exposição plasmática relacionada com o fármaco.

Eliminação

A semivida mediana após administração oral e subcutânea variou entre 10 e 12 dias, e entre 8 e 12 semanas, respetivamente. A depuração sistémica de lenacapavir foi de 3,4 l/h com base na análise farmacocinética da população.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de dose única de lenacapavir após administração oral é não linear e inferior à dose proporcional no intervalo de doses entre 50 mg e 1800 mg.

A farmacocinética de dose única de lenacapavir após injeção subcutânea (309 mg/ml) é proporcional à dose no intervalo de doses entre 309 mg e 927 mg.

Outras populações especiais

Idade, sexo, identidade de género, raça, etnia e peso

A análise farmacocinética da população utilizando dados de ensaios em adultos, incluindo um número limitado de participantes idosos ($n = 19$; ≥ 65 a 78 anos), e adolescentes com um peso mínimo de 35 kg não identificou quaisquer diferenças clínicas relevantes na exposição a lenacapavir devido à idade, sexo atribuído no nascimento, identidade de género, raça, etnia ou peso.

Compromisso hepático

A farmacocinética de uma única dose de lenacapavir oral de 300 mg foi avaliada num estudo de fase 1 dedicado em indivíduos com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). As exposições médias a lenacapavir (total e não ligado) foram entre 1,47 e 2,84 vezes e entre 2,61 e 5,03 vezes mais elevadas, para a AUC_{inf} e a C_{max} , respetivamente, em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) em comparação com participantes com função hepática normal. No entanto, este aumento não é considerado clinicamente relevante com base na resposta à exposição a lenacapavir. A farmacocinética de lenacapavir não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética de uma única dose de lenacapavir oral de 300 mg foi avaliada num estudo dedicado em participantes com compromisso renal grave (depuração da creatinina estimada ≥ 15 e < 30 ml/minuto). A exposição a lenacapavir aumentou (84% e 162% para a AUC_{inf} e a C_{max} , respetivamente) em participantes com compromisso renal grave em comparação com participantes com função renal normal; no entanto, o aumento não foi considerado clinicamente relevante. A farmacocinética de lenacapavir não foi estudada em indivíduos com doença renal terminal, incluindo doentes sujeitos a diálise (ver secção 4.2). Uma vez que lenacapavir se liga, aproximadamente, 99,8% às proteínas, não se prevê que a diálise altere a exposição a lenacapavir.

Gravidez

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes na exposição a lenacapavir durante a gravidez e pós-parto, em comparação com exposições a lenacapavir em participantes não grávidas.

Aleitamento

A mediana (Q1, Q3) da concentração de lenacapavir na relação leite materno/plasma materno nas participantes (n = 102 pares correspondidos) que recebiam Yeytuo foi de 0,52 (0,38; 0,77). A mediana (Q1, Q3) da concentração plasmática do lactente (n = 98) foi de 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) em comparação com a mediana (Q1, Q3) da concentração plasmática materna correspondente (n = 96) de 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). A mediana (Q1, Q3) da relação plasmática lactente-mãe para lenacapavir em lactentes (n = 98 pares correspondidos) que foram amamentados por participantes que tomavam Yeytuo foi de 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Lenacapavir não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Lenacapavir não foi carcinogénico num estudo de 6 meses em ratinhos transgênicos rasH2 com doses até 300 mg/kg/dia a cada 13 semanas, as quais resultaram em exposições de aproximadamente 88 vezes a exposição no ser humano com a dose humana recomendada (DHR).

Num estudo de 2 anos da carcinogenicidade em ratos, ocorreram sarcomas primários subcutâneos induzidos pelo tratamento com lenacapavir, associados a fibrose e a inflamação presentes nos locais de injeção em animais que receberam 927 mg/kg/dose uma vez a cada 13 semanas. 11/110 animais manifestaram sarcomas com a dose elevada, na qual cada animal teve até 16 locais de injeção — correspondendo a uma incidência < 1% do total de locais de injeção dos animais com a dose elevada. As concentrações do fármaco nos locais de depósito da injeção são difíceis de determinar, mas, sistemicamente, a dose de 927 mg/kg corresponde a 44 vezes a exposição humana à DHR. No nível sem efeitos adversos observados (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level), a dose de 309 mg/kg/dose corresponde a 25 vezes a exposição humana à DHR. Os ratos são propensos à formação de sarcomas no local da injeção subcutânea, mas, não se pode excluir uma relevância clínica considerando a longa duração do depósito do fármaco em humanos. Não ocorreram neoplasias associadas à exposição sistêmica ao lenacapavir em qualquer dose.

Na descendência de ratos e coelhos fêmea tratadas com lenacapavir durante a gravidez, não se registaram efeitos toxicologicamente significativos nos parâmetros de avaliação do desenvolvimento.

Em ratos, a fertilidade masculina e feminina não foi afetada com exposições a lenacapavir até 9 (machos) e 6 (fêmeas) vezes a exposição humana à DHR. Em ratos e coelhos, o desenvolvimento embriofetal não foi afetado com exposições até 20 e 159 vezes a exposição humana, respetivamente, à DHR. Em ratos, o desenvolvimento pré e pós-natal não foi afetado com exposições até 6 vezes a exposição humana à DHR.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Macrogol (E1521)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Depois de a solução ter sido recolhida para as seringas, as injeções devem ser utilizadas imediatamente, de um ponto de vista microbiológico. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 4 horas a 25 °C fora da embalagem.

Se não for utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A injeção de Yeytuo é embalada num kit de administração que contém:

- 2 frascos para injetáveis de vidro transparente, cada um contendo 1,5 ml de solução injetável. Os frascos para injetáveis estão selados com uma rolha de borracha butílica elastomérica e um selo exterior de alumínio com uma tampa destacável;
- 2 agulhas de extração (calibre 18; 40 mm), 2 seringas descartáveis e 2 agulhas de segurança para injeção subcutânea (calibre 22; 13 mm).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Utilizar uma técnica asséptica. Inspeccionar visualmente a solução nos frascos para injetáveis quanto à presença de partículas e alterações de cor antes da administração. A injeção de Yeytuo é uma solução amarela a castanha. Não utilizar a injeção de Yeytuo se a solução apresentar alterações de cor ou contiver partículas. Depois de a solução ser recolhida dos frascos para injetáveis, as injeções subcutâneas devem ser administradas assim que possível.

Os componentes do kit para a injeção destinam-se a uma utilização única. A agulha de calibre 18 destina-se apenas a extração. São necessárias duas injeções de 1,5 ml para obter uma dose completa.

São fornecidas instruções completas de utilização e manuseamento da injeção de Yeytuo no folheto informativo (ver Instruções de utilização).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1976/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yeytuo 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém lenacapavir sódico equivalente a 300 mg de lenacapavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos revestidos por película beges, em forma de cápsula, de dimensões 10 mm x 21 mm, gravados com “GSI” num lado do comprimido e “62L” no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Yeytuo comprimidos é indicado em associação com práticas sexuais mais seguras, para profilaxia pré-exposição (PrEP) para reduzir o risco de infeção por VIH-1 por via sexual em adultos e adolescentes com risco acrescido de infeção por VIH-1, que pesem pelo menos 35 kg, para:

- dose de carga oral
- dose de substituição oral

(ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Yeytuo deve ser prescrito por um profissional de saúde experiente na gestão da prevenção do VIH.

Todos os indivíduos têm de ser rastreados para o VIH-1 antes de iniciarem lenacapavir e, adicionalmente, conforme clinicamente adequado (ver secções 4.3 e 4.4). O teste combinado de deteção de antígeno/anticorpo e o teste baseado em RNA VIH devem ser negativos. Recomenda-se que os médicos prescritores realizem ambos os testes, mesmo que o resultado do teste baseado em RNA VIH esteja disponível após o início de lenacapavir. Se a estratégia combinada que inclui ambos os testes, não estiver disponível, a testagem deve seguir as orientações locais.

Antes do início de Yeytuo, os profissionais de saúde devem identificar os indivíduos para os quais é adequado o esquema posológico de início obrigatório e de continuação a cada 6 meses, e aconselhar os indivíduos sobre a importância da adesão às consultas agendadas para administração (ver secção 4.4).

Posologia

O esquema posológico em adultos e adolescentes com um peso mínimo de 35 kg consiste numa administração de início obrigatória (injeções subcutâneas e comprimidos orais) (Tabela 1) seguida de uma administração de continuação a cada 6 meses (injeções subcutâneas).

Iniciação

No Dia 1, a dose obrigatória é de 927 mg de lenacapavir administradas por injeção subcutânea e de 600 mg administradas por via oral. No Dia 2, a dose obrigatória é de 600 mg administrados por via oral.

Tabela 1: Esquema posológico para início de lenacapavir

Momento do tratamento	
	Dose de lenacapavir: Iniciação^a
Dia 1	927 mg por injeção subcutânea (2 x injeções de 1,5 ml ^b) 600 mg por via oral (2 x comprimidos de 300 mg)
Dia 2	600 mg por via oral (2 x comprimidos de 300 mg)

a O esquema posológico de início completo, constituído por injeções subcutâneas e comprimidos orais, é obrigatório; a eficácia de lenacapavir só foi estabelecida com este esquema posológico.

b Duas injeções, com a segunda injeção a pelo menos 5 centímetros da primeira injeção (ver Modo de administração no RCM da solução injetável de Yeytuo).

Dose de início esquecida

Se a dose de início oral do Dia 1 ou do Dia 2 (600 mg) for esquecida, deve ser tomada o mais rapidamente possível. As doses do Dia 1 e do Dia 2 não devem ser tomadas no mesmo dia.

Injeções adiadas previstas

Durante a administração de continuação, se se previr que a injeção calendarizada aos 6 meses seja adiada por mais de 2 semanas, os comprimidos de lenacapavir podem ser utilizados para dose de substituição oral de forma provisória (durante até 6 meses, se necessário), até que as injeções sejam retomadas. A dose de substituição oral deve ser iniciada no prazo de 26 a 28 semanas a partir da última injeção. O esquema posológico é de 300 mg (1 comprimido) por via oral, uma vez a cada 7 dias. Retomar a administração de injeções de continuação no prazo de 7 dias após a última dose oral.

Vómitos

Se o indivíduo vomitar até 3 horas depois de tomar uma dose por via oral de lenacapavir, deve tomar outra dose por via oral. Se o indivíduo vomitar mais de 3 horas depois de tomar uma dose de lenacapavir por via oral, não necessita de tomar outra dose de lenacapavir por via oral, devendo continuar o regime posológico calendarizado.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico de lenacapavir em indivíduos idosos. Existem dados limitados disponíveis sobre a utilização de lenacapavir em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste posológico de lenacapavir em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (depuração da creatinina [ClCr] $\geq$ 15 ml/min). Lenacapavir não foi estudado em indivíduos com doença renal terminal (ClCr < 15 ml/min ou em terapêutica de substituição renal) (ver secção 5.2), portanto, lenacapavir deve ser utilizado com precaução nestes indivíduos.

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico de lenacapavir em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Classe A ou B de Child-Pugh). Lenacapavir não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 5.2), pelo que lenacapavir deve ser utilizado com precaução nestes indivíduos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de lenacapavir em crianças e adolescentes com peso inferior a 35 kg não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos de lenacapavir devem ser tomados por via oral com ou sem alimentos (ver secção 5.2). O comprimido revestido por película não deve ser mastigado nem esmagado, uma vez que os efeitos na absorção de lenacapavir não foram estudados. Para os indivíduos incapazes de engolir o comprimido inteiro, o comprimido pode ser dividido em metade e ambas as metades tomadas uma após a outra, garantindo que a dose total é tomada imediatamente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização em indivíduos com estado de VIH-1 desconhecido (ver secção 4.4).

Coadministração com indutores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1, tais como:

- antimicobacterianos: rifampicina
- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína
- medicamentos à base de plantas: hipericão (*Hypericum perforatum*)

(ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Estratégia de prevenção

Yeytuo só deve ser utilizado para prevenir a infeção por VIH-1 em indivíduos confirmados como VIH negativos. O estado negativo de VIH-1 deve ser confirmado antes do início de lenacapavir e, adicionalmente, conforme clinicamente apropriado em indivíduos que estão a tomar lenacapavir.

Se houver suspeita de exposições recentes (< 1 mês) ao VIH-1 ou se estiverem presentes sintomas clínicos consistentes com uma infeção aguda por VIH-1, o estado de VIH-1 deve ser reconfirmado.

Yeytuo deve ser utilizado para prevenir a infeção por VIH-1 como parte de uma estratégia para reduzir o risco de infeções sexualmente transmissíveis (IST). Devem ser identificados os indivíduos para os quais o esquema posológico de injeções de início obrigatório e de continuação a cada 6 meses é adequado. A não adesão ao esquema posológico de início obrigatório e de continuação (ver secção 4.2) pode levar à aquisição de infeção por VIH-1. Os indivíduos devem ser aconselhados e apoiados quanto ao cumprimento do esquema de administração de lenacapavir, sobre a utilização de outras medidas de prevenção de IST e sobre a importância de fazer o teste do VIH-1 e de outras IST.

Foram atingidas concentrações plasmáticas médias de lenacapavir associadas a atividade antivírica significativa ao Dia 2 da dose de início obrigatória e mantiveram-se durante o intervalo posológico de 26 semanas (ver secção 5.2). O tempo exato desde o início de lenacapavir para PrEP ao VIH-1 até à proteção máxima contra a infeção por VIH-1 é desconhecido.

Risco de resistência

Lenacapavir pode nem sempre ser eficaz na prevenção da infeção por VIH-1 (ver secção 5.1). Existe um risco de desenvolvimento de resistência a lenacapavir se um indivíduo contrair VIH-1 antes ou durante a utilização de Yeytuo, ou após a descontinuação de Yeytuo. Para minimizar este risco, é essencial confirmar o estado negativo do VIH-1 antes de cada injeção subsequente e, adicionalmente, conforme clinicamente apropriado. Por si só, Yeytuo não constitui um regime completo para o tratamento do VIH-1 e surgiram mutações em alguns indivíduos com infeção por VIH-1 não detetada que estavam apenas a tomar Yeytuo. Os indivíduos com VIH-1 confirmado devem iniciar

imediatamente um regime completo de tratamento do VIH-1 para reduzir o risco de desenvolver resistência.

Coadministração com outros medicamentos

A coadministração com medicamentos que são indutores moderados do CYP3A e da gp-P não é recomendada (ver secção 4.5).

A coadministração com medicamentos que são inibidores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 em conjunto (ou seja, das 3 vias) não é recomendada (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de lenacapavir

Lenacapavir é um substrato do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1. Os indutores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 podem diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de lenacapavir, o que pode resultar numa menor eficácia de lenacapavir. A administração concomitante de lenacapavir com indutores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 é contraindicada (ver secção 4.3). Indutores moderados do CYP3A e gp-P podem diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir. A administração concomitante de lenacapavir com indutores moderados do CYP3A e da gp-P não é recomendada (ver secção 4.4).

Os inibidores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 em conjunto (ou seja, das 3 vias) podem aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de lenacapavir e, por conseguinte, a coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).

Os inibidores potentes apenas do CYP3A4 ou os inibidores potentes do CYP3A4 e da gp-P em conjunto não resultam num aumento clinicamente significativo da exposição ao lenacapavir.

Efeito de lenacapavir na farmacocinética de outros medicamentos

Lenacapavir é um inibidor moderado do CYP3A e um inibidor da gp-P. É aconselhada precaução se lenacapavir for coadministrado com um substrato sensível ao CYP3A e/ou à gp-P com um índice terapêutico estreito. Lenacapavir não é um inibidor clinicamente significativo da BCRP e não inibe OATP.

Os dados de interação clínica medicamentosa para lenacapavir como alvo provêm de estudos com lenacapavir oral. Não estão disponíveis dados de interação clínica medicamentosa para lenacapavir subcutâneo.

Tabela 2: Interações entre Yeytuo e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com lenacapavir
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina ^{a,b} (600 mg uma vez por dia) (indutor potente do CYP3A e um indutor da gp-P e da UGT)	Lenacapavir: AUC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 55%	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com lenacapavir
Rifabutina Rifapentina	Interação não estudada. A coadministração de rifabutina ou rifapentina pode reduzir as concentrações plasmáticas de lenacapavir.	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina Fenitoína	Interação não estudada.	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
Oxcarbazepina Fenobarbital	A coadministração de carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína com lenacapavir pode diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir.	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4). Devem ser considerados anticonvulsivantes alternativos.
MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS		
Hiperício (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interação não estudada. A coadministração de hiperício pode diminuir as concentrações plasmáticas de lenacapavir.	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
AGENTES ANTIRRETROVÍRICOS		
Atazanavir/cobicistate ^{b,c,d} (300 mg/150 mg uma vez por dia) (inibidor potente do CYP3A e um inibidor da UGT1A1 e da gp-P)	Lenacapavir: AUC: ↑ 321% C _{max} : ↑ 560%	Não se recomenda a coadministração de lenacapavir e inibidores potentes do CYP3A, da gp-P e da UGT1A1 (ver secção 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg uma vez por dia) (indutor moderado do CYP3A e um indutor da gp-P)	Lenacapavir: AUC: ↓ 56% C _{max} : ↓ 36%	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
Cobicistate ^{b,c,d} (150 mg uma vez por dia) (inibidor potente do CYP3A e inibidor da gp-P)	Lenacapavir: AUC: ↑ 128% C _{max} : ↑ 110%	Não é necessário ajuste posológico de lenacapavir.
Darunavir/cobicistate ^{b,c,d} (800 mg/150 mg uma vez por dia) (inibidor potente do CYP3A e um inibidor e indutor da gp-P)	Lenacapavir: AUC: ↑ 94% C _{max} : ↑ 130%	
Tenofovir alafenamida ^{c,e} (25 mg) (substrato de gp-P)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 24% Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 23%	Não é necessário ajuste posológico de tenofovir alafenamida.
DERIVADOS DA ERGOTAMINA		
Di-hidroergotamina Ergotamina	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Recomenda-se precaução quando for coadministrada di-hidroergotamina ou ergotamina com lenacapavir.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com lenacapavir
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interação não estudada. A concentração plasmática dos inibidores da PDE-5 poderá aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Utilização de inibidores da PDE-5 para a hipertensão arterial pulmonar: A coadministração com tadalafil não é recomendada. Utilização de inibidores da PDE-5 para a disfunção erétil: Sildenafil: É recomendada uma dose inicial de 25 mg. Vardenafil: Não mais de 5 mg num período de 24 horas. Tadalafil: - Para utilização conforme necessário: não mais de 10 mg a cada 72 horas - Para utilização uma vez por dia: a dose não deve exceder 2,5 mg
CORTICOSTEROIDES (sistémicos)		
Dexametasona Hidrocortisona/cortisona	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas de corticosteroides poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir. As concentrações plasmáticas de lenacapavir poderão diminuir quando coadministrado com dexametasona sistémica.	A coadministração de lenacapavir com corticosteroides cuja exposição aumente significativamente com inibidores do CYP3A pode aumentar o risco de síndrome de Cushing e supressão adrenal. Iniciar com a dose inicial mais baixa e titular cuidadosamente ao mesmo tempo que se monitoriza a segurança. Recomenda-se precaução quando for coadministrada dexametasona sistémica com lenacapavir, em particular para utilização de longa duração. Devem ser considerados corticosteroides alternativos.
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE		
Lovastatina Sinvastatina	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	Iniciar lovastatina e sinvastatina com a dose inicial mais baixa e titular cuidadosamente ao mesmo tempo que se monitoriza a segurança (p. ex., miopatia).
Atorvastatina		Não é necessário ajuste posológico de atorvastatina.
Pitavastatina ^{ce} (dose única de 2 mg; simultaneamente ou 3 dias após lenacapavir) (substrato de OATP)	Pitavastatina: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico de pitavastatina e rosuvastatina.
Rosuvastatina ^{ce} (dose única de 5 mg) (substrato de BCRP e OATP)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 31% C _{max} : ↑ 57%	
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina	Interação não estudada. A concentração plasmática de digoxina poderá aumentar quando coadministrada com lenacapavir.	Recomenda-se precaução, sendo recomendada a monitorização da concentração terapêutica da digoxina.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com lenacapavir
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Midazolam ^{c,e} (dose única de 2,5 mg; oral; administração simultânea) (substrato de CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259% C _{max} : ↑ 94% 1-hidroximidazolam ^g : AUC: ↓ 24% C _{max} : ↓ 46%	Recomenda-se precaução quando for coadministrado midazolam ou triazolam com lenacapavir.
Midazolam ^{c,e} (dose única de 2,5 mg; oral; 1 dia após lenacapavir) (substrato de CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308% C _{max} : ↑ 116% 1-hidroximidazolam ^g : AUC: ↓ 16% C _{max} : ↓ 48%	
Triazolam	Interação não estudada. A concentração plasmática de triazolam poderá aumentar quando coadministrado com lenacapavir.	
ANTICOAGULANTES		
Anticoagulantes orais diretos (ACOD) Rivaroxabano Dabigatrano Edoxabano	Interação não estudada. A concentração plasmática de ACOD poderá aumentar quando coadministrado com lenacapavir.	Devido ao potencial risco de hemorragia, poderá ser necessário um ajuste posológico do ACOD. Consulte o Resumo das Características do Medicamento do ACOD para obter informações adicionais sobre a utilização em associação com inibidores moderados do CYP3A e/ou inibidores da gp-P.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazo ^{a,b,h} (400 mg duas vezes por dia/200 mg duas vezes por dia) (inibidor potente do CYP3A)	Lenacapavir: AUC: ↑ 41% C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico de lenacapavir.
Itraconazol Cetoconazol	Interação não estudada. A concentração plasmática de lenacapavir poderá aumentar quando coadministrado com itraconazol ou cetoconazol.	
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H2		
Famotidina ^{a,b} (40 mg uma vez por dia, 2 horas antes de lenacapavir)	Famotidina: AUC: ↑ 28% C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico de famotidina.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações. Alteração média em percentagem da AUC, C _{max}	Recomendação relativa à coadministração com lenacapavir
CONTRACETIVOS ORAIS OU DE AÇÃO PROLONGADA		
Contracetivos de ação prolongada: Acetato de medroxiprogesterona Etonogestrel Enantato de noretisterona	Os dados observados não indicam alterações clinicamente relevantes na exposição a contracetivos de ação prolongada.	Não é necessário qualquer ajuste da dose de contracetivos orais ou de ação prolongada.
Contracetivos orais: Etinilestradiol Progestinas	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas de contracetivos orais poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	
HORMONAS DE AFIRMAÇÃO DE GÊNERO (feminização ou masculinização)		
Estradiol Testosterona	Os dados observados não indicam alterações clinicamente relevantes na exposição a estradiol e testosterona.	Não é necessário ajuste posológico destas hormonas de afirmação de género.
Antiandrogénios Progestagénio	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos poderão aumentar quando coadministrados com lenacapavir.	

- a Em jejum.
- b Este estudo foi efetuado utilizando uma dose única de 300 mg de lenacapavir administrada por via oral.
- c Pós-prandial.
- d Estes medicamentos antirretrovíricos são sondas para as enzimas/transportadores referenciados e não devem ser coadministrados com lenacapavir para PrEP.
- e Este estudo foi efetuado utilizando uma dose única de 600 mg de lenacapavir após um regime de carga de 600 mg duas vezes por dia durante 2 dias, tendo sido administradas doses únicas de 600 mg de lenacapavir por via oral com cada medicamento coadministrado.
- f O tenofovir alafenamida é convertido em tenofovir *in vivo*.
- g Metabolito ativo principal do midazolam.
- h Este estudo foi efetuado utilizando uma dose de carga de 400 mg de voriconazol duas vezes por dia durante um dia, seguido de uma dose de continuação de 200 mg duas vezes por dia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Indivíduos com potencial para engravidar

Se um indivíduo planejar engravidar, devem ser discutidos os benefícios e os riscos de iniciar ou manter Yeytuo durante a gravidez.

Gravidez

Existem dados limitados (130 resultados de nascimentos) sobre a utilização de lenacapavir em mulheres grávidas. As taxas de resultados adversos na gravidez nas participantes que tomaram Yeytuo foram semelhantes às taxas anteriormente notificadas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Yeytuo pode ser considerado durante a gravidez se o benefício esperado for superior ao risco potencial para o feto.

Amamentação

Lenacapavir está presente no leite materno. Lenacapavir foi detectado em níveis baixos em lactentes amamentados por participantes que engravidaram enquanto tomavam Yeytuo (ver secção 5.2). Não existe informação suficiente sobre os efeitos de lenacapavir em recém-nascidos/lactentes.

Yeytuo pode ser considerado durante a amamentação se o benefício esperado for superior ao risco potencial para a criança.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de lenacapavir na fertilidade humana masculina ou feminina. Estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos de lenacapavir na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Yeytuo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Não foram identificadas reações adversas a lenacapavir tomado por via oral em adultos ou adolescentes no PURPOSE 1 e no PURPOSE 2.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o indivíduo deve ser monitorizado quanto a sinais ou sintomas de reações adversas. O tratamento de uma sobredosagem com Yeytuo consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais, assim como a observação do estado clínico do indivíduo. Uma vez que lenacapavir apresenta uma ligação elevada às proteínas, é improvável que seja removido de forma significativa por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivírico para uso sistémico; outros antivíricos, código ATC: J05AX31

Mecanismo de ação

Lenacapavir é um inibidor seletivo e multietapa da função da cápside do VIH-1 que se liga diretamente à interface entre as subunidades de proteínas da cápside (CA). Lenacapavir inibe a replicação do VIH-1 através da interferência com múltiplos passos essenciais do ciclo de vida viral, incluindo a captação nuclear mediada pela cápside do ADN pró-viral do VIH-1 (através do bloqueio da ligação de proteínas de importação nuclear à cápside), a montagem e a libertação do vírus (através da interferência com o funcionamento de Gag/Gag-Pol, reduzindo a produção de subunidades de CA) e a formação do núcleo da cápside (através da perturbação da taxa de associação de subunidades da cápside, originando cápsides malformadas).

Atividade antivírica e seletividade *in vitro*

A atividade antivírica de lenacapavir contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastoides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4+. Os valores da CE₅₀ e da seletividade (CC₅₀/CE₅₀) variaram de 30 pM a 190 pM e de 140 000 a > 1 670 000, respetivamente, para o vírus VIH-1 do tipo selvagem (WT). A CE₉₅ ajustada às proteínas para lenacapavir foi de 4 nM (3,87 ng por mililitro) na linhagem de linfócitos T MT-4 para o vírus VIH-1 do tipo selvagem (WT).

Lenacapavir apresentou atividade antivírica em culturas celulares contra todos os grupos de VIH-1 (M, N, O), incluindo os subtipos A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenacapavir foi entre 15 e 25 vezes menos ativo contra isolados de VIH-2 em comparação com VIH-1.

Resistência

Em cultura celular

Foram selecionadas variantes do VIH-1 com sensibilidade reduzida a lenacapavir em culturas celulares. As seleções de resistência *in vitro* com lenacapavir identificaram 7 mutações na CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S e T107N, isoladamente ou em associação dupla. A sensibilidade fenotípica ao lenacapavir foi reduzida entre 4 a > 3226 vezes, em comparação com o vírus WT.

Em ensaios clínicos

Ocorreram 2 infeções incidentes (infeções que ocorreram após o início de lenacapavir para PrEP ao VIH-1) entre os participantes no grupo lenacapavir do ensaio PURPOSE 1. Ambas as infeções ocorreram após o momento da análise primária. A genotipagem do vírus num dos participantes não revelou qualquer substituição de capsídeos associada à resistência a lenacapavir. O segundo participante tinha cargas víricas que eram muito baixas para genotipagem.

Houve 3 infeções incidentes entre os participantes no grupo de lenacapavir do ensaio PURPOSE 2. Uma das infeções ocorreu após o momento da análise primária. Foram detetadas substituições associadas à resistência a lenacapavir em vírus dos 3 participantes com infeções incidentes, 2 com N74D e 1 com Q67H/K70R.

Resistência cruzada

A atividade antivírica *in vitro* de lenacapavir foi determinada num amplo espectro de mutantes sítio-dirigidos de VIH-1 e isolados de VIH-1 provenientes de doentes, com resistência às 4 principais classes de agentes antirretrovíricos (INTR, INNTR, ITI e IP; n = 58), bem como em vírus resistentes a inibidores da maturação (n = 32) e vírus resistentes à classe dos inibidores da entrada (IE) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc e enfuvirtida; n = 42). Estes dados indicaram que lenacapavir permaneceu totalmente ativo contra todas as variantes testadas, demonstrando assim um perfil de resistência sem sobreposição. Adicionalmente, a atividade antivírica de lenacapavir em isolados de doentes não foi afetada pela presença de polimorfismos de Gag de ocorrência natural.

Efeitos no eletrocardiograma

Num estudo do QT/QTc de desenho paralelo, lenacapavir não teve qualquer efeito clinicamente relevante no intervalo QTcF. Em exposições supratrapêuticas de lenacapavir (16 vezes mais altas do que as exposições terapêuticas de lenacapavir), o aumento médio previsto (intervalo de confiança superior de 90%) no intervalo QTcF foi de 2,6 (4,8) ms, e não foi observada qualquer associação (p = 0,36) entre as concentrações plasmáticas observadas de lenacapavir e a alteração no QTcF.

Dados clínicos

A eficácia e a segurança de lenacapavir na prevenção da infeção por VIH-1 foram avaliadas em dois ensaios multinacionais, aleatorizados, em dupla ocultação, com controlos ativos (PURPOSE 1 e PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Este estudo foi realizado em mulheres cisgênero sexualmente ativas. As participantes foram aleatorizadas para receber lenacapavir de acordo com o esquema posológico recomendado (ver Tabela 1, secção 4.2 no RCM da solução injetável de lenacapavir; n = 2134), emtricitabina/tenofovir alafenamida (FTC/TAF) uma vez por dia (n = 2136) ou emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/TDF) uma vez por dia (n = 1068) numa proporção de 2:2:1.

A idade mediana das participantes era de 21 anos (variação, 16–26); e 99,9% eram negras. As características basais nas participantes aleatorizadas eram semelhantes às da população rastreada.

A eficácia de lenacapavir foi estabelecida através da comparação da incidência de VIH-1 no grupo lenacapavir com a incidência de VIH-1 no grupo FTC/TDF. Não foram observadas infeções incidentes por VIH-1 em nenhuma (0%) das participantes no grupo de lenacapavir, em comparação com 16 (1,5%) participantes no grupo de FTC/TDF. Lenacapavir demonstrou superioridade com uma redução de 100% no risco de infeção por VIH-1 em relação a FTC/TDF (Tabela 3).

Tabela 3: Resultados globais de infeção por VIH-1 no PURPOSE 1

	Lenacapavir n = 2134	FTC/TDF n = 1068	Proporção da taxa (IC de 95%)
Pessoas-anos	1939	949	-
Infeções por VIH-1 (taxa de incidência por 100 pessoas- anos)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

IC: intervalo de confiança

PURPOSE 2

Este estudo foi realizado com homens cisgênero sexualmente ativos, mulheres transgênero, homens transgênero e indivíduos de género não binário. Os participantes foram aleatorizados para tomar lenacapavir de acordo com o esquema posológico recomendado (ver Tabela 1, secção 4.2 no RCM de Yeytuo solução injetável; n = 2179) ou FTC/TDF uma vez por dia (n = 1086) numa proporção de 2:1.

A idade mediana dos participantes era de 29 anos (intervalo, 17–74); 33% eram caucasianos; 27% eram negros, 13% eram asiáticos; 63% eram hispânicos/latinos; 22% identificavam-se como sendo de género diverso (mulheres transgênero, homens transgênero e pessoas de género não binário); e 1% tinha mais de 65 anos. As características basais nas participantes aleatorizadas eram semelhantes às da população rastreada.

A eficácia de lenacapavir foi estabelecida através da comparação da incidência de VIH-1 no grupo de lenacapavir com a incidência de VIH-1 no grupo de FTC/TDF. Foram observadas infeções incidentes por VIH-1 em 2 (0,1%) dos participantes no grupo de lenacapavir, em comparação com 9 (0,8%) participantes no grupo de FTC/TDF. Lenacapavir demonstrou superioridade com uma redução de 89% em relação a FTC/TDF (Tabela 4). As infeções por VIH-1 nos dois participantes que tomaram lenacapavir foram diagnosticadas utilizando testes serológicos padrão para o VIH.

Tabela 4: Resultados globais de infeção por VIH-1 no PURPOSE 2

	Lenacapavir n = 2179	FTC/TDF n = 1086	Proporção da taxa (IC de 95%)
Pessoas-anos	1938	967	-
Infeções por VIH-1 (taxa de incidência por 100 pessoas- anos)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenacapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

IC: intervalo de confiança

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com lenacapavir em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção do VIH-1 (ver secção 4.2 para obter informações sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Administração subcutânea

A biodisponibilidade absoluta de lenacapavir após administração subcutânea foi de 91% com base numa análise farmacocinética da população. A administração de lenacapavir por via subcutânea forma um depósito de fármaco a partir do qual lenacapavir é lentamente libertado do local de administração, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 84 dias após a dose.

Administração oral

Lenacapavir é absorvido após administração oral com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem aproximadamente 4 horas após a administração de lenacapavir. A biodisponibilidade absoluta após administração oral de lenacapavir é baixa (aproximadamente 4 a 7%) com base numa análise farmacocinética da população. Lenacapavir é um substrato da gp-P.

Os valores de AUC, C_{max} e T_{max} de lenacapavir foram comparáveis após administração de uma refeição com teor em gorduras baixo (~400 kcal, 25% de gordura) ou elevado (~1000 kcal, 50% de gordura) em comparação com o estado de jejum. Lenacapavir oral pode ser administrado com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

As estimativas de parâmetros farmacocinéticos da população de lenacapavir após administração oral e subcutânea em participantes adultos e adolescentes (com um peso mínimo de 35 kg) são apresentadas na Tabela 5. São obtidas exposições semelhantes quando lenacapavir é administrado subcutaneamente no abdómen ou coxa.

Tabela 5: Parâmetros farmacocinéticos de lenacapavir após administração oral e subcutânea em participantes adultos e adolescentes que tomavam Yeytuo

Parâmetro Média (%CV)^{a, b}	Dia 1 até ao fim da semana 26	Estado estacionário
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 _{vale} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV: coeficiente de variação

a Exposição simulada utilizando análise FC da população.

b As concentrações plasmáticas médias de lenacapavir atingiram o quociente inibitório 4 (IQ4; 4 vezes superior à concentração efetiva de 95% ajustada à proteína *in vitro*) associado a uma atividade antivírica significativa no Dia 2 da dose de início obrigatória e mantiveram-se acima do IQ4 durante o intervalo posológico de 26 semanas.

Distribuição

O volume de distribuição de lenacapavir em estado estacionário foi de 1657 litros com base na análise farmacocinética da população. Lenacapavir apresenta uma ligação elevada às proteínas plasmáticas (99,8%).

Biotransformação

Após uma dose intravenosa única de lenacapavir marcado radioativamente em indivíduos saudáveis, 76% da radioatividade total foi recuperada a partir das fezes e < 1% a partir da urina. Lenacapavir não modificado representou a fração predominante no plasma (69%) e nas fezes (33%). O metabolismo desempenhou um papel menor na eliminação de lenacapavir. Lenacapavir foi metabolizado através de oxidação, N-desalquilação, hidrogenação, hidrólise de amida, glucuronidação, conjugação com hexose, conjugação com pentose e conjugação com glutatona; primariamente através do CYP3A e da UGT1A1. Nenhum metabolito em circulação isolado foi responsável por mais de 10% da exposição plasmática relacionada com o fármaco.

Eliminação

A semivida mediana após administração oral e subcutânea variou entre 10 e 12 dias, e entre 8 e 12 semanas, respetivamente. A depuração sistémica de lenacapavir foi de 3,4 l/h com base na análise farmacocinética da população.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de dose única de lenacapavir após administração oral é não linear e inferior à dose proporcional no intervalo de doses entre 50 mg e 1800 mg.

A farmacocinética de dose única de lenacapavir após injeção subcutânea (309 mg/ml) é proporcional à dose no intervalo de doses entre 309 mg e 927 mg.

Outras populações especiais

Idade, sexo, identidade de género, raça, etnia, e peso

A análise farmacocinética da população utilizando dados de ensaios em adultos, incluindo um número limitado de participantes idosos ($n = 19$; ≥ 65 a 78 anos), e adolescentes com um peso mínimo de 35 kg não identificou quaisquer diferenças clinicamente relevantes na exposição a lenacapavir devido à idade, sexo atribuído no nascimento, identidade de género, raça, etnia ou peso.

Compromisso hepático

A farmacocinética de uma única dose de lenacapavir oral de 300 mg foi avaliada num estudo de fase 1 dedicado em indivíduos com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). As exposições médias a lenacapavir (total e não ligado) foram entre 1,47 e 2,84 vezes e entre 2,61 e 5,03 vezes mais elevadas, para a AUC_{inf} e a C_{max} , respetivamente, em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) em comparação com participantes com função hepática normal. No entanto, este aumento não é considerado clinicamente relevante com base na resposta à exposição a lenacapavir. A farmacocinética de lenacapavir não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética de uma única dose de lenacapavir oral de 300 mg foi avaliada num estudo dedicado em participantes com compromisso renal grave (depuração da creatinina estimada ≥ 15 e < 30 ml/minuto). A exposição a lenacapavir aumentou (84% e 162% para a AUC_{inf} e a C_{max} , respetivamente) em participantes com compromisso renal grave em comparação com participantes com função renal normal; no entanto, o aumento não foi considerado clinicamente relevante. A farmacocinética de lenacapavir não foi estudada em indivíduos com doença renal terminal, incluindo doentes sujeitos a diálise (ver secção 4.2). Uma vez que lenacapavir se liga, aproximadamente, 99,8% às proteínas, não se prevê que a diálise altere a exposição a lenacapavir.

Gravidez

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes na exposição a lenacapavir durante a gravidez e pós-parto, em comparação com exposições a lenacapavir em participantes não grávidas.

Aleitamento

A mediana (Q1, Q3) da concentração de lenacapavir na relação leite materno/plasma materno nas participantes (n = 102 pares correspondidos) que recebiam Yeytuo foi de 0,52 (0,38; 0,77). A mediana (Q1, Q3) da concentração plasmática do lactente (n = 98) foi de 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) em comparação com a mediana (Q1, Q3) da concentração plasmática materna correspondente (n = 96) de 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). A mediana (Q1, Q3) da relação plasmática lactente-mãe para lenacapavir em lactentes (n = 98 pares correspondidos) que foram amamentados por participantes que recebiam Yeytuo foi de 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Lenacapavir não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Lenacapavir não foi carcinogénico num estudo de 6 meses em ratinhos transgênicos rasH2 com doses até 300 mg/kg/dia a cada 13 semanas, as quais resultaram em exposições de aproximadamente 88 vezes a exposição no ser humano com a dose humana recomendada (DHR).

Num estudo de 2 anos da carcinogenicidade em ratos, ocorreram sarcomas primários subcutâneos induzidos pelo tratamento com lenacapavir, associados a fibrose e a inflamação presentes nos locais de injeção em animais que receberam 927 mg/kg/dose uma vez a cada 13 semanas. 11/110 animais manifestaram sarcomas com a dose elevada, na qual cada animal teve até 16 locais de injeção — correspondendo a uma incidência < 1% do total de locais de injeção dos animais com a dose elevada. As concentrações do fármaco nos locais de depósito da injeção são difíceis de determinar, mas, sistemicamente, a dose de 927 mg/kg corresponde a 44 vezes a exposição humana à DHR. No nível sem efeitos adversos observados (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level), a dose de 309 mg/kg/dose corresponde a 25 vezes a exposição humana à DHR. Os ratos são propensos à formação de sarcomas no local da injeção subcutânea, mas, não se pode excluir uma relevância clínica considerando a longa duração do depósito do fármaco em humanos. Não ocorreram neoplasias associadas à exposição sistêmica ao lenacapavir em qualquer dose.

Na descendência de ratos e coelhos fêmea tratadas com lenacapavir durante a gravidez, não se registaram efeitos toxicologicamente significativos nos parâmetros de avaliação do desenvolvimento.

Em ratos, a fertilidade masculina e feminina não foi afetada com exposições a lenacapavir até 9 (machos) e 6 (fêmeas) vezes a exposição humana à DHR. Em ratos e coelhos, o desenvolvimento embriofetal não foi afetado com exposições até 20 e 159 vezes a exposição humana, respetivamente, à DHR. Em ratos, o desenvolvimento pré e pós-natal não foi afetado com exposições até 6 vezes a exposição humana à DHR.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Celulose microcristalina (E460)
Croscarmellose sódica (E468)
Copovidona
Estearato de magnésio (E572)
Poloxamero

Película de revestimento

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Yeytuo são embalados num frasco branco de polietileno de alta densidade (PEAD) contendo uma bobina de poliéster e exsicante de sílica-gel. Cada frasco é tampado com uma tampa de fecho com rosca de polipropileno branco, de rosca contínua, resistente à abertura por crianças, com um revestimento de alumínio selado por indução. Apresentação de 4 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1976/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo das características do medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.ºC da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM (SOLUÇÃO INJETÁVEL)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Yeytuo 464 mg solução injetável
lenacapavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis unidose contém lenacapavir sódico equivalente a 463,5 mg de lenacapavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém macrogol (E1521) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**Solução injetável**

2 frascos para injetáveis unidose
2 agulhas de extração
2 seringas
2 agulhas para injeção

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1976/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (SOLUÇÃO INJETÁVEL)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Yeytuo 464 mg solução injetável
lenacapavir
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTÃO DE INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO APENAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE (SOLUÇÃO INJETÁVEL)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yeytuo 464 mg solução injetável
lenacapavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

463,5 mg/1,5 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Apenas para Profissionais de Saúde
INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

FRASCO PARA INJETÁVEIS x2



SERINGA x2



AGULHA DE EXTRAÇÃO 18G; 40 mm x2



AGULHA PARA INJEÇÃO 22G; 13 mm x2



NOTA: todos os componentes destinam-se a uma utilização única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ATENÇÃO!

- São necessárias **DUAS injeções de 1,5 ml** para a dose completa
- A agulha 18G destina-se **apenas a extração**

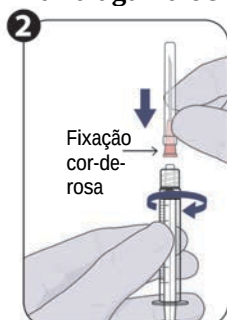
Certifique-se de que:

- O frasco para injetáveis e a seringa preparada contêm uma **solução amarela a castanha, sem partículas**
- O conteúdo **não está danificado**
- O produto **não está com o prazo de validade expirado**

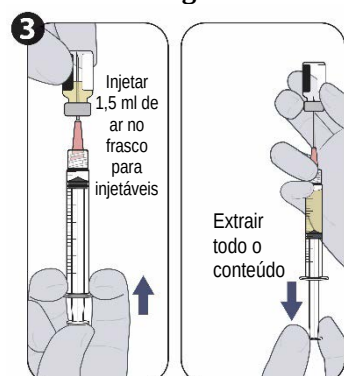
Preparar o frasco para injetáveis



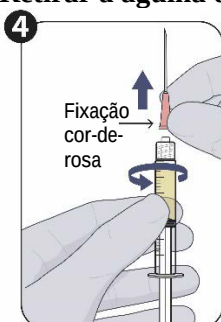
Fixar a agulha de extração 18G na seringa



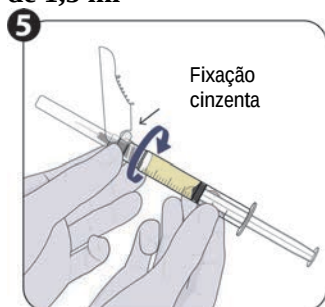
Encher a seringa



Retirar a agulha de extração 18G da seringa



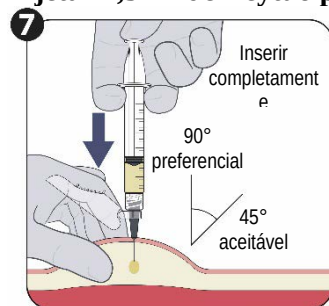
Fixar a agulha para injeção 22G na seringa, expelir as bolhas de ar e preparar a administração de 1,5 ml



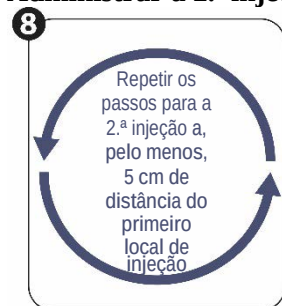
Selecionar e limpar um local de injeção



Injetar 1,5 ml de Yeytuo por via subcutânea



Administrar a 2.ª injeção



INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO E DA EMBALAGEM (COMPRIMIDO REVESTIDO POR PELÍCULA)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yeytuo 300 mg comprimidos revestidos por película
lenacapavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém lenacapavir sódico equivalente a 300 mg de lenacapavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

4 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1976/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Yeytuo [Embalagem apenas]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído [Embalagem apenas]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN
[Embalagem apenas]

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Yeytuo 464 mg solução injetável lenacapavir

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Yeytuo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Yeytuo
3. Como utilizar Yeytuo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Yeytuo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Yeytuo e para que é utilizado

Yeytuo contém a substância ativa lenacapavir. Trata-se de um medicamento antirretrovírico de ação prolongada conhecido como inibidor da cápside. Lenacapavir, a substância ativa de Yeytuo, liga-se às proteínas da camada exterior do vírus VIH-1, impedindo-o de se multiplicar e propagar.

Yeytuo é utilizado para ajudar a **prevenir a infeção por VIH-1 em adultos e adolescentes** que pesem pelo menos 35 kg que estão em risco acrescido de contrair VIH-1. A isto chama-se *profilaxia pré-exposição (PrEP)*. Deve ser utilizado em associação com práticas sexuais mais seguras.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Yeytuo

Não utilize Yeytuo

- Se **tem alergia** a lenacapavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se **não sabe se tem VIH. Tem de fazer testes** para se certificar de que não é portador de VIH antes de iniciar o tratamento com Yeytuo. Yeytuo só pode prevenir o VIH se ainda não o tiver.
- Se estiver a tomar algum destes medicamentos:
 - **rifampicina**, utilizada para tratar algumas infeções bacterianas, tais como a tuberculose
 - **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir convulsões
 - **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade

→ **Não utilize Yeytuo e informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se achar que isto se aplica a si.

Advertências e precauções

- **O simples fato de tomar Yeytuo pode não impedir que contraia VIH. Tome medidas adicionais para ajudar a prevenir o VIH enquanto estiver a receber Yeytuo**

- Tenha sempre relações sexuais seguras. Utilize preservativos para reduzir o contacto com sémen, fluidos vaginais ou sangue.
 - Não partilhe nem reutilize agulhas ou outro equipamento de injeção ou drogas.
 - Faça testes para outras infeções sexualmente transmissíveis, tais como a sífilis e a gonorreia. Estas infeções fazem com que seja mais fácil ser infetado por VIH.
- **Faça testes ao VIH** quando o seu médico ou enfermeiro lhe indicar. Tem de fazer testes antes de iniciar Yeytuo e antes de cada injeção para garantir que continua VIH negativo enquanto estiver a tomar este medicamento.
 - **Compareça a todas as consultas** para receber as injeções de Yeytuo no devido tempo. Fale com o seu médico ou enfermeiro se está a pensar interromper as injeções: interromper pode aumentar o risco de contrair VIH. Se interromper, ou faltar às consultas planeadas para receber as injeções, poderá ter de tomar outros medicamentos ou precauções para reduzir o risco de contrair VIH e, possivelmente, desenvolver resistência viral.
 - **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se achar que foi infetado com VIH. Poderá ser necessário fazer mais testes para garantir que continua a ser VIH negativo.
 - Se tiver doença gripal, pode significar que foi infetado com VIH recentemente. Os seguintes sintomas podem ser sinais de infeção por VIH:
 - cansaço
 - febre
 - dores articulares ou musculares
 - dor de cabeça
 - vómitos ou diarreia
 - erupção cutânea
 - suores noturnos
 - gânglios linfáticos aumentados no pescoço ou virilha

→ **Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre qualquer doença gripal**, tanto no mês anterior ao início de Yeytuo como em qualquer momento enquanto estiver a tomar Yeytuo.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver mais questões sobre como evitar contrair VIH.

- **Yeytuo injetável é um medicamento de ação prolongada**
Se interromper Yeytuo injetável, lenacapavir (a substância ativa de Yeytuo) poderá permanecer no seu organismo até um ano ou mais após a última injeção, **mas a quantidade de fármaco no seu organismo pode ser demasiado baixa para o proteger de ficar infetado por VIH.**
 - **Reações nos locais onde Yeytuo é injetado**
- Pode aparecer uma massa endurecida ou um nódulo no local da injeção. Em alguns casos, estes nódulos permaneceram durante mais de um ano e, noutros casos, podem não desaparecer. Se não tiverem desaparecido à data da injeção seguinte, alerte o seu médico. Para mais informações, consulte a secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a pessoas que pesem menos de 35 kg, uma vez que não foi estudado nestes indivíduos.

Outros medicamentos e Yeytuo

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Yeytuo pode interferir com outros medicamentos. Isto pode impedir que Yeytuo ou outros medicamentos funcionem corretamente, ou aumentar a probabilidade de

ocorrência de efeitos indesejáveis. Em alguns casos, o seu médico ou enfermeiro pode precisar de ajustar a dose ou verificar os níveis dos medicamentos no seu sangue.

Medicamentos que nunca podem ser tomados com Yeytuo:

- **rifampicina**, utilizada para tratar algumas infeções bacterianas, tais como a tuberculose
- **carbamazepina**, **fenitoína**, utilizadas para prevenir convulsões
- **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade

→ Se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos, **não receba a injeção de Yeytuo e informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente.**

Fale com o seu médico ou enfermeiro especialmente se estiver a tomar:

- medicamentos utilizados para tratar algumas infeções bacterianas, como a tuberculose, contendo:
 - rifabutina ou rifapentina
- anticonvulsivantes utilizados para tratar a epilepsia e prevenir convulsões, contendo:
 - oxcarbazepina ou fenobarbital
- medicamentos utilizados para tratar a enxaqueca, contendo:
 - di-hidroergotamina ou ergotamina
- medicamentos utilizados para tratar a impotência e a hipertensão pulmonar, contendo:
 - sildenafil ou tadalafil
- medicamentos utilizados para tratar a impotência, contendo:
 - vardenafil
- corticosteroides (também conhecidos como “esteroides”) tomados por via oral ou dados por injeção utilizados para tratar alergias, doenças intestinais inflamatórias e outras doenças que envolvem inflamação no seu organismo, contendo:
 - dexametasona ou hidrocortisona/cortisona
- medicamentos utilizados para baixar o colesterol, contendo:
 - lovastatina ou sinvastatina
- antiarrítmicos utilizados para tratar problemas do coração, contendo:
 - digoxina
- medicamentos utilizados para ajudá-lo a dormir, contendo:
 - midazolam ou triazolam.
- anticoagulantes utilizados para prevenir e tratar coágulos de sangue, contendo:
 - rivaroxabano, dabigatrano ou edoxabano

→ **Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos** ou se começar a tomar qualquer um destes medicamentos enquanto recebe Yeytuo. Não pare qualquer tratamento sem contactar o seu médico ou enfermeiro.

Yeytuo é um medicamento de ação prolongada. Se, depois de falar com o seu médico ou enfermeiro, decidir deixar de tomar este medicamento, saiba que podem permanecer níveis baixos de lenacapavir no seu sistema durante muitos meses após a última injeção. Outros medicamentos poderão ser afetados pelos níveis baixos de lenacapavir no seu sistema se os tomar nos 9 meses seguintes à sua última injeção de Yeytuo. Deve verificar junto do seu médico ou enfermeiro se poderá tomar tais medicamentos depois de interromper Yeytuo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve falar com o seu médico ou enfermeiro.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Yeytuo tenha qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Yeytuo contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por injeção, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Yeytuo

Tem de ter um teste negativo ao VIH antes de iniciar Yeytuo e antes de cada injeção.

Tomará comprimidos por via oral e o seu médico ou enfermeiro administrar-lhe-á injeções sob a pele (por via subcutânea) quando iniciar Yeytuo. Depois disso, tomará injeções a cada 6 meses.

Dia 1:

- **Dois comprimidos** tomados por via oral. Estes podem ser tomados com ou sem alimentos.
- **Duas injeções** administradas pelo seu médico ou enfermeiro. As duas injeções serão administradas ao mesmo tempo, com uma distância mínima de 5 centímetros uma da outra, e podem ser administradas no abdómen (barriga) ou coxa.

Dia 2:

- **Dois comprimidos** tomados por via oral, como acima.

A cada 6 meses:

- **Duas injeções** administradas pelo seu médico ou enfermeiro, como acima.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido inteiro, pode dividi-lo ao meio. Tome as duas metades do comprimido uma após a outra para obter a dose completa. Não guarde o comprimido dividido.

É importante que compareça às consultas planeadas a cada 6 meses (26 semanas) para lhe serem administradas as injeções de Yeytuo. Isto continuará a ajudar a evitar que contraia VIH.

- Marque as suas consultas com o seu médico ou enfermeiro para se certificar de que tomará as próximas injeções no devido tempo.
- Deverá administrar as injeções seguintes no prazo de 28 semanas após a última injeção.

Se lhe for administrado mais Yeytuo injetável do que deveria

Este medicamento ser-lhe-á administrado pelo seu médico ou por um enfermeiro, por isso é pouco provável que seja administrado em excesso. Se está preocupado, fale com o seu médico ou um enfermeiro.

Caso se esqueça de uma consulta para administração da injeção de Yeytuo

- Se achar que não consegue comparecer à consulta para as suas injeções, contacte o seu médico ou enfermeiro assim que possível para falar sobre as suas opções. Se precisar de adiar uma consulta planeada para administração de injeção, existe a opção de tomar temporariamente Yeytuo comprimidos.
- **Utilize Yeytuo comprimidos se precisar de adiar uma consulta para administração de injeção**
 - Tome um comprimido por via oral, a cada 7 dias, até que as injeções sejam retomadas. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.
 - É importante continuar a tomar Yeytuo como recomendado pelo seu médico ou enfermeiro.

Caso se esqueça de tomar os comprimidos ou vomite, leia o folheto informativo de Yeytuo comprimidos para ver o que deve fazer.

Não pare de receber Yeytuo injetável sem falar com o seu médico ou enfermeiro

Continue a receber as injeções de Yeytuo durante o período de tempo recomendado pelo seu médico ou enfermeiro. Não pare a não ser por indicação do seu médico ou enfermeiro. Falhar a toma de injeções ou comprimidos de Yeytuo aumenta o risco de contrair VIH.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- **Reações no local da injeção de Yeytuo**

Os sintomas podem incluir:

- um nódulo ou massa endurecida, que pode demorar mais tempo a desaparecer do que outras reações no local da injeção ou pode não desaparecer
- dor e mal-estar
- reação inflamatória como rubor, comichão (prurido) e tumefação
- ferida aberta na pele

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do **sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Yeytuo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Yeytuo

A substância ativa é lenacapavir. Cada frasco para injetáveis unidose contém 463,5 mg de lenacapavir.

Os outros componentes são

Macrogol (E1521), água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Yeytuo e conteúdo da embalagem

Yeytuo solução injetável (injeção) é uma solução límpida, amarela a castanha, sem partículas visíveis. Yeytuo é fornecido em dois frascos para injetáveis de vidro, cada um contendo 1,5 ml de solução injetável. Estes frascos para injetáveis estão incluídos num kit para injeção que também contém 2 agulhas de extração (para permitir que o seu médico ou um enfermeiro extraia Yeytuo do frasco para injetáveis), 2 seringas descartáveis e 2 agulhas para injeção.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

Portugal

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

Hrvatska

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

Irlanda

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde

Instruções de utilização - Yeytuo 464 mg solução injetável

Cada embalagem contém

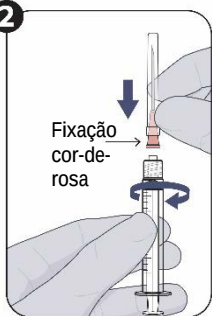
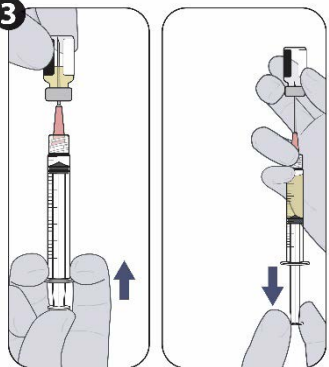
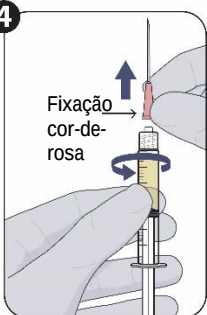
2 x frascos para injetáveis	
2 x seringas	
2 x agulhas de extração 18G; 40 mm	
2 x agulhas para injeção 22G; 13 mm	

Todos os componentes destinam-se a uma utilização única.

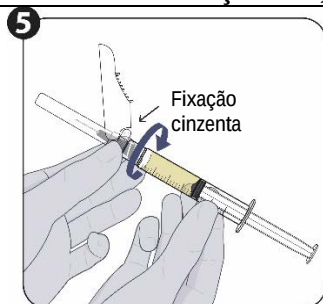
Uma dose completa requer **duas injeções de 1,5 ml**. A agulha 18G destina-se **apenas a extração**.

Certifique-se de que:

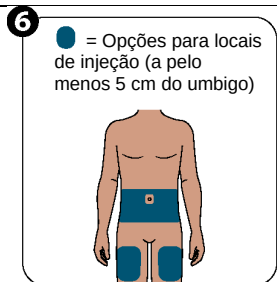
- O frasco para injetáveis contém **uma solução amarela a castanha e sem partículas**
- O conteúdo **não está danificado**
- O produto **não está com o prazo de validade expirado**

1. Preparar o frasco para injetáveis	
	Retirar a tampa.
	Limpar a rolha do frasco para injetáveis com um toalhete de álcool.
2. Fixar a agulha de extração 18G na seringa	
	
3. Encher a seringa	
	• Injetar 1,5 ml de ar no frasco para injetáveis. • Extrair todo o conteúdo.
4. Retirar a agulha de extração 18G da seringa	
	

5. Encaixar a agulha para injeção 22G na seringa, expelir as bolhas de ar e preparar a administração de 1,5 ml

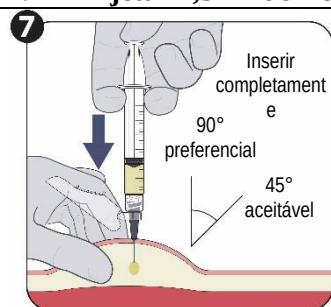


6. Selecionar e limpar um local de injeção



Opções para locais de injeção (a pelo menos 5 cm do umbigo)

7. Injetar 1,5 ml de Yeytuo por via subcutânea



8. Administrar a 2.ª injeção



Folheto informativo: Informação para o doente

Yeytuo 300 mg comprimidos revestidos por película lenacapavir

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Yeytuo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Yeytuo
3. Como tomar Yeytuo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Yeytuo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Yeytuo e para que é utilizado

Yeytuo contém a substância ativa lenacapavir. Trata-se de um medicamento antirretrovírico de ação prolongada conhecido como inibidor da cápside. Lenacapavir, a substância ativa de Yeytuo, liga-se às proteínas da camada exterior do vírus VIH-1, impedindo-o de se multiplicar e propagar.

Yeytuo é utilizado para ajudar a **prevenir a infeção por VIH-1 em adultos e adolescentes** que pesem pelo menos 35 kg que estão em risco acrescido de contrair o VIH-1. A isto chama-se *profilaxia pré-exposição (PrEP)*. Deve ser utilizado em associação com práticas sexuais mais seguras.

O seu médico irá aconselhá-lo a tomar Yeytuo comprimidos antes de receber as injeções de Yeytuo pela primeira vez.

Se estiver a receber Yeytuo injetável, mas planeia faltar às injeções de Yeytuo agendadas, pode tomar Yeytuo comprimidos, até que possa receber as injeções novamente (ver secção 3).

2. O que precisa de saber antes de tomar Yeytuo

Não tome Yeytuo

- Se **tem alergia** a lenacapavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se **não sabe se tem VIH. Tem de fazer testes** para se certificar de que não é portador de VIH antes de iniciar o tratamento com Yeytuo. Yeytuo só pode prevenir o VIH se ainda não o tiver.
- Se estiver a tomar algum destes medicamentos:
 - **rifampicina**, utilizada para tratar algumas infeções bacterianas, tais como a tuberculose
 - **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir convulsões
 - **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade

→ **Não tome Yeytuo e informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se achar que isto se aplica a si.

Advertências e precauções

- **O simples fato de tomar Yeytuo pode não impedir que contraia VIH. Tome medidas adicionais para ajudar a prevenir o VIH enquanto toma Yeytuo.**
 - Tenha sempre relações sexuais seguras. Utilize preservativos para reduzir o contacto com sémen, fluidos vaginais ou sangue.
 - Não partilhe nem reutilize agulhas ou outro equipamento de injeção ou drogas.
 - Faça testes para outras infeções sexualmente transmissíveis, tais como a sífilis e a gonorreia. Estas infeções fazem com que seja mais fácil de ser infetado por VIH.
- **Faça testes ao VIH** quando o seu médico ou enfermeiro lhe indicar. Tem de fazer testes antes de iniciar Yeytuo e antes de qualquer injeção para garantir que continua VIH negativo enquanto estiver a tomar Yeytuo.
- **Compareça a todas as consultas** para receber as injeções de Yeytuo no devido tempo. Fale com o seu médico ou enfermeiro se está a pensar interromper as injeções: interromper pode aumentar o risco de contrair VIH. Se interromper, ou faltar às consultas planeadas para receber as injeções, poderá ter de tomar outros medicamentos ou precauções para reduzir o risco de contrair VIH e, possivelmente, desenvolver resistência viral.
- **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se achar que foi infetado com VIH. Poderá ser necessário fazer mais testes para garantir que continua a ser VIH negativo.
- Se tiver doença gripal, pode significar que foi infetado com VIH recentemente. Os seguintes sintomas podem ser sinais de infeção por VIH:
 - cansaço
 - febre
 - dores articulares ou musculares
 - dor de cabeça
 - vómitos ou diarreia
 - erupção cutânea
 - suores noturnos
 - gânglios linfáticos aumentados no pescoço ou virilha.

→ **Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre qualquer doença gripal**, tanto no mês anterior ao início de Yeytuo como a qualquer momento enquanto estiver a tomar Yeytuo.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver mais questões sobre como evitar contrair o VIH.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a pessoas que pesem menos de 35 kg, uma vez que não foi estudado nestes indivíduos.

Outros medicamentos e Yeytuo

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Yeytuo pode interferir com outros medicamentos. Isto pode impedir que Yeytuo ou outros medicamentos funcionem corretamente, ou aumentar a probabilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis. Em alguns casos, o seu médico ou enfermeiro pode precisar de ajustar a dose ou verificar os níveis dos medicamentos no seu sangue.

Medicamentos que nunca podem ser tomados com Yeytuo:

- **rifampicina**, utilizada para tratar algumas infeções bacterianas, tais como a tuberculose

- **carbamazepina, fenitoína**, utilizadas para prevenir convulsões
- **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade

→ Se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos, **não tome Yeytuo e informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente.**

Fale com o seu médico ou enfermeiro especialmente se estiver a tomar:

- medicamentos utilizados para tratar algumas infeções bacterianas, como a tuberculose, contendo:
 - rifabutina ou rifapentina
- anticonvulsivantes utilizados para tratar a epilepsia e prevenir convulsões, contendo:
 - oxcarbazepina ou fenobarbital
- medicamentos utilizados para tratar a enxaqueca, contendo:
 - di-hidroergotamina ou ergotamina
- medicamentos utilizados para tratar a impotência e a hipertensão pulmonar, contendo:
 - sildenafil ou tadalafil
- medicamentos utilizados para tratar a impotência, contendo:
 - vardenafil
- corticosteroides (também conhecidos como “esteroides”) tomados por via oral ou dados por injeção utilizados para tratar alergias, doenças intestinais inflamatórias e outras doenças que envolvem inflamação no seu organismo, contendo:
 - dexametasona ou hidrocortisona/cortisona
- medicamentos utilizados para baixar o colesterol, contendo:
 - lovastatina ou sinvastatina
- antiarrítmicos utilizados para tratar problemas do coração, contendo:
 - digoxina
- medicamentos utilizados para ajudá-lo a dormir, contendo:
 - midazolam ou triazolam.
- anticoagulantes utilizados para prevenir e tratar coágulos de sangue, contendo:
 - rivaroxabano, dabigatrano ou edoxabano

→ **Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos** ou se começar a tomar qualquer um destes medicamentos enquanto toma Yeytuo. Não pare qualquer tratamento sem contactar o seu médico ou enfermeiro.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve falar com o seu médico ou enfermeiro.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Yeytuo tenha qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Yeytuo contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Yeytuo

Tem de ter um teste negativo ao VIH antes de iniciar Yeytuo e antes de cada injeção.

Tomará comprimidos por via oral e o seu médico ou enfermeiro administrar-lhe-á injeções sob a pele (por via subcutânea) quando iniciar Yeytuo. Depois disso, tomará injeções a cada 6 meses.

Dia 1:

- **Dois comprimidos** tomados por via oral. Estes podem ser tomados com ou sem alimentos.
- **Duas injeções** administradas pelo seu médico ou enfermeiro. As duas injeções serão administradas ao mesmo tempo, com uma distância mínima de 5 centímetros uma da outra, e podem ser administradas no abdómen (barriga) ou coxa.

Dia 2:

- **Dois comprimidos** tomados por via oral, como acima.

A cada 6 meses:

- **Duas injeções** administradas pelo seu médico ou enfermeiro, como acima.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido inteiro, pode dividi-lo ao meio. Tome as duas metades do comprimido uma após a outra para obter a dose completa. Não guarde o comprimido dividido.

É importante que compareça às consultas planeadas a cada 6 meses (26 semanas) para lhe serem administradas as injeções de Yeytuo. Isto continuará a ajudar a evitar que contraia VIH.

- Marque as suas consultas com o seu médico ou enfermeiro para se certificar de que tomará as próximas injeções no devido tempo.
- Deverá administrar as injeções seguintes no prazo de 28 semanas após a última injeção.

Se tomar mais Yeytuo do que deveria

Contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico imediatamente para obter aconselhamento. Se tomar mais do que a dose recomendada de Yeytuo, poderá ter um risco mais elevado de efeitos indesejáveis (ver secção 4, Efeitos indesejáveis possíveis).

É importante não esquecer uma dose de comprimidos de Yeytuo.

Caso se tenha esquecido de tomar os seus comprimidos, contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico imediatamente.

Se vomitar até 3 horas depois de tomar Yeytuo comprimidos, contacte o seu médico imediatamente e tome mais dois comprimidos. Se vomitar mais de 3 horas depois de tomar Yeytuo, não tem de tomar mais comprimidos até à próxima toma dos comprimidos ou injeções seguintes.

Caso se esqueça de uma consulta para administração da injeção de Yeytuo

- Se achar que não consegue comparecer à consulta para as suas injeções, contacte o seu médico ou enfermeiro assim que possível para falar sobre as suas opções. Se precisar de faltar a uma consulta de injeção planeada, existe a opção de tomar temporariamente Yeytuo comprimidos.
- **Utilize Yeytuo comprimidos se tiver de faltar a uma consulta para administração da injeção**
 - Tome um comprimido por via oral, a cada 7 dias, até que as injeções sejam retomadas. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.
 - É importante continuar a tomar Yeytuo como recomendado pelo seu médico ou enfermeiro.

Não pare de tomar Yeytuo sem falar com o seu médico ou enfermeiro.

Tome Yeytuo durante o período de tempo recomendado pelo seu médico. Não pare a não ser por indicação do seu médico. Falhar a toma de injeções ou comprimidos de Yeytuo aumenta o risco de contrair VIH.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Yeytuo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações**Qual a composição de Yeytuo**

A substância ativa é lenacapavir. Cada comprimido contém lenacapavir sódico equivalente a 300 mg de lenacapavir.

Os outros componentes são

Núcleo do comprimido

Manitol (E421), celulose microcristalina (E460), croscarmelose sódica (E468), copovidona, estearato de magnésio (E572), poloxâmico (ver secção 2, *Yeytuo contém sódio*).

Película de revestimento

Álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Yeytuo e conteúdo da embalagem

Yeytuo comprimidos revestidos por película são beges, em forma de cápsula, revestidos por película, gravados com “GSI” num lado do comprimido e “62L” no outro lado do comprimido. Yeytuo é fornecido num frasco de 4 comprimidos. Cada frasco contém um exsiccante de sílica-gel que tem de ser

mantido dentro do frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos. O excicante de sílica-gel está contido numa embalagem separada e não deve ser ingerido.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

Irlanda

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À AO PEDIDO PARA A PROTEÇÃO DA COMERCIALIZAÇÃO DURANTE UM ANO APRESENTADOS(AS) PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **proteção da comercialização durante um ano**

O CHMP reviu os dados apresentados pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado, tendo em consideração as disposições da alínea 11 do artigo 14.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004, e considera que a nova indicação terapêutica oferece um benefício clínico significativo em comparação com as terapias existentes, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.