

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Yeytuo 464 mg soluție injectabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon cu doză unică conține lenacapavir sodic echivalent cu lenacapavir 463,5 mg în 1,5 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede de culoare galben spre maro.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Injecția Yeytuo este indicată în combinație cu practici privind creșterea siguranței actului sexual pentru profilaxia pre-expunere (Pre-Exposure Prophylaxis – PrEP) în vederea reducerii riscului de contractare a infecției cu HIV-1 pe cale sexuală la adulți și adolescenți cu risc crescut de infectare cu HIV-1 și cu o greutate de cel puțin 35 kg (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Yeytuo trebuie recomandat de către un medic cu experiență în prevenția infecției cu HIV.

Fiecare injecție trebuie administrată de un profesionist din domeniul sănătății.

Toate persoanele trebuie testate pentru HIV-1 înainte de inițierea tratamentului cu lenacapavir, înainte de fiecare injecție ulterioară și, suplimentar, după cum va fi necesar clinic (vezi pct. 4.3 și 4.4). Atât testul combinat antigen/anticorp, cât și testul bazat pe ARN-ul HIV trebuie să aibă rezultat negativ. Medicii prescriptori sunt sfătuiți să efectueze ambele teste, chiar dacă rezultatul testului bazat pe ARN-ul HIV devine disponibil după inițierea tratamentului cu lenacapavir. Dacă nu este disponibilă o strategie de testare combinată, care să includă ambele teste, testarea trebuie efectuată conform ghidurilor locale.

Înainte de a începe tratamentul cu Yeytuo, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să identifice persoanele pentru care este adecvată schema de administrare necesară – injecții inițiale și injecții de întreținere a tratamentului la interval de 6 luni – și să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării vizitelor de administrare a dozelor programate (vezi pct. 4.4).

### Doze

Schema de administrare la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 35 kg constă într-o doză inițială necesară (injecții subcutanate și comprimate orale), urmată de o doză de întreținere a tratamentului administrată o dată la 6 luni (injecții subcutanate) (Tabelul 1).

Comprimatele orale se pot administra cu sau fără alimente (vezi RCP pentru Yeytuo comprimate).

**Tabelul 1: Schema de administrare pentru inițierea și întreținerea tratamentului cu lenacapavir**

| Durata                                                                 |                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Doza de lenacapavir: Inițiere<sup>a</sup></b>                       |                                                                                                                                |
| Ziua 1                                                                 | 927 mg prin injecție subcutanată (2 injecții a câte 1,5 ml <sup>b</sup> )<br>600 mg pe cale orală (2 comprimate a câte 300 mg) |
| Ziua 2                                                                 | 600 mg pe cale orală (2 comprimate a câte 300 mg)                                                                              |
| <b>Doza de lenacapavir: Doze de întreținere a tratamentului</b>        |                                                                                                                                |
| La fiecare 6 luni<br>(26 de săptămâni) <sup>c</sup><br>+/- 2 săptămâni | 927 mg prin injecție subcutanată (2 injecții a câte 1,5 ml <sup>b</sup> )                                                      |

a Este necesară schema completă de administrare inițială, constând în injecții subcutanate și comprimate orale; eficacitatea lenacapavirului a fost stabilită doar cu această schemă de administrare.

b Două injecții, a doua injecție fiind administrată la cel puțin 5 centimetri de prima injecție (vezi Mod de administrare).

c De la data ultimei injecții.

### Doză omisă

#### *Injecții întârziate anticipate*

Pe parcursul perioadei tratamentului de întreținere, dacă se anticipează că injecția programată la 6 luni va fi întârziată cu mai mult de 2 săptămâni, pot fi utilizate temporar, ca tratament oral de substituție, lenacapavir comprimate (timp de până la 6 luni, dacă este necesar), până la reluarea injecțiilor. Tratamentul oral de substituție trebuie inițiat în termen de 26 până la 28 de săptămâni de la ultima injecție. Schema de administrare este de 300 mg (1 comprimat), administrat oral o dată la 7 zile. Reluați doza injectabilă de întreținere a tratamentului în termen de 7 zile de la ultima doză orală (vezi Tabelul 1).

#### *Injecții omise*

În timpul perioadei tratamentului de întreținere, dacă au trecut mai mult de 28 de săptămâni de la ultima injecție și dacă nu au fost administrate lenacapavir comprimate, ca tratament oral de substituție, reîncepeți schema de administrare inițială din Ziua 1 (vezi Tabelul 1).

### Populație specială

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir la persoanele în vârstă. Datele disponibile privind utilizarea lenacapavirului la persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste sunt limitate (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir la persoanele cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei [ClCr]  $\geq$  15 ml/minut). Lenacapavirul nu a fost studiat la persoanele cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut sau aflați sub terapie de substituție renală) (vezi pct. 5.2), prin urmare lenacapavirul trebuie utilizat cu prudență la aceste persoane.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir la persoanele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa A sau Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Lenacapavirul nu a fost studiat la persoanele cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2), prin urmare lenacapavirul trebuie utilizat cu prudență la aceste persoane.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea lenacapavirului la copii și adolescenți cu greutatea sub 35 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Numai pentru administrare subcutanată.

Injectiile cu lenacapavir trebuie administrate numai subcutanat în abdomen sau coapse (două injecții, a doua injecție fiind administrată la cel puțin 5 centimetri de prima injecție), de către un profesionist din domeniul sănătății (vezi pct. 6.6). A NU se administra intradermic (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea, consultați „Instrucțiuni de utilizare” din prospect. „Instrucțiuni de utilizare” sunt disponibile și sub formă de card în trusa pentru injecție.

După injectarea lenacapavirului, se formează un depozit subcutanat de medicament, de unde lenacapavirul este eliberat lent de la locul administrării. La unele persoane, acest lucru poate duce la formarea unui nodul la locul de injectare (vezi pct. 4.8 și 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea la persoane cu status HIV-1 necunoscut (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1, cum sunt:

- antimicobacteriene: rifampicină
  - anticonvulsivante: carbamazepină, fenitoină
  - medicamente din plante: sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Strategia de prevenție

Yeytuo trebuie utilizat numai pentru a preveni contractarea HIV-1 la persoanele confirmate ca fiind HIV negative. Statusul negativ pentru HIV-1 trebuie confirmat înainte de inițierea tratamentului cu lenacapavir. Persoanele trebuie retestate pentru HIV-1 înainte de fiecare injecție ulterioară cu lenacapavir și, suplimentar, după cum este necesar clinic.

Dacă se suspectează expuneri recente (< 1 lună) la HIV-1 sau dacă sunt prezente simptome clinice compatibile cu infecția acută cu HIV-1, statusul HIV-1 trebuie reconfirmat.

Yeytuo trebuie utilizat pentru a preveni contractarea HIV-1 ca parte a unei strategii de reducere a riscului de infecții cu transmitere pe cale sexuală (ITS). Trebuie identificate persoanele pentru care este adecvată schema necesară de administrare a injecțiilor de inițiere și de întreținere a tratamentului la fiecare 6 luni. Nerespectarea schemei necesare de administrare a injecțiilor de inițiere și de întreținere a tratamentului (vezi pct. 4.2) poate duce la contractarea HIV-1. Trebuie consiliate și sprijinite persoanele cu privire la respectarea schemei de administrare a lenacapavirului, utilizarea altor măsuri pentru prevenirea ITS, precum și importanța testării pentru HIV-1 și alte ITS.

Concentrațiile plasmatice medii de lenacapavir asociate cu o activitate antivirală semnificativă au fost atinse în Ziua 2 de la administrarea dozei de inițiere necesare și s-au menținut pe tot intervalul de administrare de 26 de săptămâni (vezi pct. 5.2). Timpul exact de la inițierea administrării lenacapavirului pentru PrEP HIV-1 până la protecția maximă împotriva infecției cu HIV-1 este necunoscut.

#### Riscul de rezistență

Lenacapavirul poate să nu fie întotdeauna eficient în prevenirea infecției cu HIV-1 (vezi pct. 5.1). Există riscul de a dezvolta rezistență la lenacapavir dacă o persoană se infectează cu HIV-1 înaintea sau în timpul administrării tratamentului cu Yeytuo, fie după întreruperea tratamentului cu Yeytuo. Pentru a reduce la minimum acest risc, este esențial să se confirme statusul negativ pentru HIV-1 înainte de fiecare injecție ulterioară și, suplimentar, după cum este necesar din punct de vedere clinic.

Yeytuo utilizat singur nu constituie o schemă completă pentru tratamentul infecției cu HIV-1, iar la unele persoane cu infecție cu HIV-1 nedetectată care au folosit doar Yeytuo au apărut mutații. Persoanele la care se confirmă prezența HIV-1 trebuie să înceapă imediat un regim complet de tratament împotriva HIV-1, pentru a reduce riscul de a dezvolta rezistență.

#### Proprietăți cu acțiune îndelungată

Concentrațiile reziduale de lenacapavir pot rămâne în circulația sistemică a persoanelor pentru perioade prelungite (până la 12 luni sau mai mult).

Aceste concentrații pot afecta expunerea la alte medicamente (de exemplu, substraturi sensibile la CYP3A și/sau gp-P) care sunt inițiate în decurs de 9 luni de la ultima doză subcutanată de lenacapavir (vezi pct. 4.5).

Dacă tratamentul cu lenacapavir este întrerupt și dacă este clinic adecvat să se continue PrEP, trebuie luate în considerare forme alternative de PrEP și inițiate în termen de 28 de săptămâni de la ultima injecție cu lenacapavir.

#### Reacții la locul de injectare

##### *Reacții la locul de injectare din cauza administrării incorecte*

Administrarea incorectă (injecție intradermică) a fost asociată cu reacții grave la locul de injectare, care includ necroză și ulcerații. Injecțiile cu Yeytuo trebuie administrate numai pe cale subcutanată (vezi pct. 4.2).

##### *Noduli și indurații la locul de injectare care se remit lent sau care nu se remit*

Administrarea Yeytuo poate determina reacții la locul de injectare (RLI), inclusiv noduli și indurații. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să informeze pacienții că nodulii și indurațiile la locul de injectare pot persista mai mult până la rezolvare decât alte RLI sau pot să nu se remită (vezi pct. 4.8). Mecanismul care determină persistența nodulilor la locul de injectare la unii participanți nu este pe deplin înțeles, dar poate fi legat de prezența depozitului subcutanat de medicament și de un răspuns asociat cu prezența unui corp străin la locul de injectare. RLI care nu se remit trebuie să facă obiectul unei monitorizări clinice.

#### Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inductori moderați ai CYP3A și gp-P nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 împreună (adică toate cele 3 căi) nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

#### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per injecție, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii lenacapavirului

Lenacapavirul este un substrat al CYP3A, gp-P și UGT1A1. Inductorii puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 pot scădea semnificativ concentrațiile plasmatice de lenacapavir, ceea ce poate duce la o eficacitate redusă a lenacapavirului. Administrarea concomitentă a lenacapavirului cu inductori puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 este contraindicată (vezi pct. 4.3). Inductorii moderați ai CYP3A și gp-P pot scădea concentrațiile plasmatice de lenacapavir. Administrarea concomitentă a lenacapavirului cu inductori moderați ai CYP3A și gp-P nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Inhibitorii puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 împreună (adică, toate cele 3 căi) pot crește semnificativ concentrațiile plasmatice de lenacapavir, prin urmare administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Inhibitorii puternici ai CYP3A4 singuri sau inhibitorii puternici ai CYP3A4 și gp-P împreună nu duc la o creștere semnificativă din punct de vedere clinic a expunerii la lenacapavir.

#### Efecte ale lenacapavirului asupra farmacocineticii altor medicamente

Lenacapavirul este un inhibitor moderat al CYP3A și un inhibitor al gp-P. Se recomandă prudență dacă lenacapavirul este administrat concomitent cu un substrat sensibil la CYP3A și/sau gp-P cu un indice terapeutic îngust. Lenacapavirul nu este un inhibitor semnificativ din punct de vedere clinic al BCRP și nu inhibă OATP.

Datele clinice privind interacțiunile medicamentoase, în care lenacapavirul este substanță influențată, provin din studii referitoare la lenacapavir administrat pe cale orală. Nu sunt disponibile date clinice privind interacțiunile medicamentoase pentru lenacapavir administrat pe cale subcutanată.

**Tabelul 2: Interacțiunile dintre Yeytuo și alte medicamente**

| Medicamentul în funcție de clasa terapeutică                                                                            | Efecte asupra concentrațiilor.<br>Modificare procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub>                                                                       | Recomandări privind administrarea concomitentă cu Yeytuo                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIMICOBACTERIENE</b>                                                                                               |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                   |
| Rifampicină <sup>a,b</sup><br>(600 mg o dată pe zi)<br>(un inductor puternic al CYP3A și un inductor al P-gp și al UGT) | Lenacapavir:<br>ASC: ↓84%<br>C <sub>max</sub> : ↓55%                                                                                                         | Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).                                                                                   |
| Rifabutină<br>Rifapentină                                                                                               | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Administrarea concomitentă de rifabutină sau rifapentină poate reduce concentrațiile plasmatice de lenacapavir.     | Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).                                                                                   |
| <b>ANTICONVULSIVANTE</b>                                                                                                |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                   |
| Carbamazepină<br>Fenitoină                                                                                              | Interacțiunea nu a fost studiată.                                                                                                                            | Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).                                                                                   |
| Oxcarbazepină<br>Fenobarbital                                                                                           | Administrarea concomitentă de carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital sau fenitoină cu lenacapavir poate scădea concentrațiile plasmatice de lenacapavir. | Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).<br><br>Trebuie luat în considerare un tratament cu anticonvulsivante alternative. |
| <b>MEDICAMENTE DIN PLANTE</b>                                                                                           |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                   |
| Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                                                               | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Administrarea concomitentă de sunătoare poate reduce concentrațiile plasmatice de lenacapavir.                      | Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).                                                                                   |

| Medicamentul în funcție de clasa terapeutică                                                                                            | Efecte asupra concentrațiilor.<br>Modificare procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub>                                                                               | Recomandări privind administrarea concomitentă cu Yeytuo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE</b>                                                                                                      |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Atazanavir/cobicistat <sup>b,c,d</sup><br>(300 mg/150 mg o dată pe zi)<br>(inhibitor puternic al CYP3A și inhibitor al UGT1A1 și gp-P)  | Lenacapavir:<br>ASC: ↑ 321%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 560%                                                                                                             | Administrarea concomitentă de lenacapavir și inhibitori puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 nu este recomandată (vezi pct. 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Efavirenz <sup>b,c,d</sup> (600 mg o dată pe zi) (inductor moderat al CYP3A și un inductor al gp-P)                                     | Lenacapavir:<br>ASC: ↓ 56%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36%                                                                                                               | Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Cobicistat <sup>b,c,d</sup> (150 mg o dată pe zi) (inhibitor puternic al CYP3A și inhibitor al gp-P)                                    | Lenacapavir:<br>ASC: ↑ 128%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 110%                                                                                                             | Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Darunavir/cobicistat <sup>b,c,d</sup><br>(800 mg/150 mg o dată pe zi)<br>(inhibitor puternic al CYP3A și inhibitor și inductor al gp-P) | Lenacapavir:<br>ASC: ↑ 94%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 130%                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Tenofovir alafenamidă <sup>c,e</sup><br>(25 mg)<br>(substrat al gp-P)                                                                   | Tenofovir alafenamidă:<br>ASC: ↑ 32%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 24%<br><br>Tenofovir <sup>f</sup> :<br>ASC: ↑ 47%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 23%                           | Nu este necesară ajustarea dozei de tenofovir alafenamidă.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>DERIVAȚI DE ERGOT</b>                                                                                                                |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Dihidroergotamină<br>Ergotamină                                                                                                         | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir. | Se impune prudență atunci când dihidroergotamina sau ergotamina este administrată concomitent cu lenacapavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>INHIBITORI DE FOSFODIESTERAZĂ DE TIP 5 (PDE-5)</b>                                                                                   |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil                                                                                                   | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrația plasmatică de inhibitori PDE-5 poate fi crescută atunci când sunt administrați concomitent cu lenacapavir.     | Utilizarea inhibitorilor PDE-5 pentru hipertensiunea arterială pulmonară: Nu se recomandă administrarea concomitentă cu tadalafil.<br><br>Utilizarea inhibitorilor PDE-5 pentru disfuncția erectilă:<br>Sildenafil: Se recomandă o doză inițială de 25 mg.<br>Vardenafil: Nu mai mult de 5 mg într-o perioadă de 24 de ore.<br>Tadalafil:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Pentru utilizare la nevoie: nu mai mult de 10 mg la fiecare 72 de ore</li> <li>Pentru utilizare o dată pe zi: doza să nu depășească 2,5 mg</li> </ul> |

| Medicamentul în funcție de clasa terapeutică                                                                  | Efecte asupra concentrațiilor.<br>Modificare procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                                     | Recomandări privind administrarea concomitentă cu Yeytuo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CORTICOSTEROIZI (sistemici)</b>                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dexametazonă<br>Hidrocortizon/cortizon                                                                        | <p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Concentrațiile plasmatice de corticosteroizi pot fi crescute atunci când sunt administrați concomitent cu lenacapavir.</p> <p>Concentrațiile plasmatice de lenacapavir pot scădea la administrarea concomitentă de dexametazonă sistemică.</p> | <p>Administrarea concomitentă de lenacapavir cu corticosteroizi ale căror expuneri sunt crescute semnificativ de inhibitorii CYP3A poate crește riscul de sindrom Cushing și de supresie suprarenală. Inițiați cu cea mai mică doză inițială și titrați cu atenție în timp ce monitorizați siguranța.</p> <p>Se impune prudență când dexametazona sistemică este administrată concomitent cu lenacapavir, în special la utilizarea pe termen lung. Trebuie luat în considerare un tratament alternativ cu corticosteroizi.</p> |
| <b>INHIBITORI DE HMG-CoA REDUCTAZĂ</b>                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Lovastatină<br>Simvastatină                                                                                   | <p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.</p>                                                                                                                | Inițiați lovastatina și simvastatina cu cea mai mică doză inițială și titrați cu atenție în timp ce monitorizați siguranța (de exemplu, miopatie).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Atorvastatină                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Pitavastatină <sup>c,c</sup> (2 mg în doză unică; simultan sau la 3 zile după lenacapavir) (substrat al OATP) | <p>Pitavastatină:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p>                                                                                                                                                                                                                              | Nu este necesară ajustarea dozei de pitavastatină și rosuvastatină.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Rosuvastatină <sup>c,c</sup> (5 mg doză unică) (substrat al BCRP și OATP)                                     | <p>Rosuvastatină:</p> <p>ASC: ↑ 31%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 57%</p>                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>ANTIARITMICE</b>                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Digoxin                                                                                                       | <p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Concentrația plasmatică de digoxin poate fi crescută atunci când este administrată concomitent cu lenacapavir.</p>                                                                                                                             | Se impune prudență și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de digoxin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>SEDATIVE/HIPNOTICE</b>                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Midazolam <sup>c,c</sup> (2,5 mg doză unică; pe cale orală; administrare simultană) (substrat al CYP3A)       | <p>Midazolam:</p> <p>ASC: ↑ 259%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 94%</p> <p>1-hidroximidazolam<sup>g</sup>:</p> <p>ASC: ↓ 24%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↓ 46%</p>                                                                                                                                  | Se impune prudență atunci când midazolamul sau triazolamul este administrat concomitent cu lenacapavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Midazolam <sup>c,c</sup> (2,5 mg doză unică; pe cale orală; 1 zi după lenacapavir) (substrat al CYP3A)        | <p>Midazolam:</p> <p>ASC: ↑ 308%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 116%</p> <p>1-hidroximidazolam<sup>g</sup>:</p> <p>ASC: ↓ 16%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↓ 48%</p>                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



| Medicamentul în funcție de clasa terapeutică                                                                      | Efecte asupra concentrațiilor.<br>Modificare procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub>                                                                                     | Recomandări privind administrarea concomitentă cu Yeytuo                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Triazolam                                                                                                         | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrația plasmatică de triazolam poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu lenacapavir.                   |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ANTICOAGULANTE</b>                                                                                             |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Anticoagulante directe cu administrare pe cale orală (ACDAO)<br>Rivaroxaban<br>Dabigatran<br>Edoxaban             | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrația plasmatică de ACDAO poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu lenacapavir.                       | Datorită riscului potențial de sângerare, poate fi necesară ajustarea dozei de ACDAO. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al ACDAO pentru informații suplimentare despre utilizarea în combinație cu inhibitori moderați ai CYP3A și/sau inhibitori ai gp-P. |
| <b>ANTIFUNGICE</b>                                                                                                |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Voriconazol <sup>a,b,h</sup> (400 mg de două ori pe zi/200 mg de două ori pe zi) (inhibitor puternic al CYP3A)    | Lenacapavir:<br>ASC: ↑ 41%<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                         | Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir.                                                                                                                                                                                                                           |
| Itraconazol<br>Ketoconazol                                                                                        | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrația plasmatică de lenacapavir poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu itraconazol sau ketoconazol. |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H2</b>                                                                             |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Famotidină <sup>a,b</sup> (40 mg o dată pe zi, cu 2 ore înainte de lenacapavir)                                   | Famotidină:<br>ASC: ↑ 28%<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                          | Nu este necesară ajustarea dozei de famotidină.                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>CONTRACEPTIVE ORALE SAU CU ACȚIUNE ÎNDELUNGATĂ</b>                                                             |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Contraceptive cu acțiune îndelungată:<br>Acetat de medroxiprogesteron<br>Etonogestrel<br>Enantat de noretisteronă | Datele observate nu indică modificări relevante clinic ale expunerii la contraceptive cu acțiune îndelungată.                                                              | Nu este necesară ajustarea dozei de contraceptive orale sau cu acțiune îndelungată.                                                                                                                                                                                        |
| Contraceptive orale;<br>Etinilestradiol<br>Progestative                                                           | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrațiile plasmatice ale contraceptivelor orale pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.    |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>HORMONI DE AFIRMARE A GENULUI (de feminizare sau de masculinizare)</b>                                         |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Estradiol<br>Testosteron                                                                                          | Datele observate nu indică modificări relevante clinic ale expunerii la estradiol și testosteron.                                                                          | Nu este necesară ajustarea dozei de astfel de hormoni de afirmare a genului.                                                                                                                                                                                               |
| Anti-androgeni<br>Progestogen                                                                                     | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.       |                                                                                                                                                                                                                                                                            |

a În condiții de repaus alimentar.

b Acest studiu a fost efectuat folosind o doză unică de lenacapavir 300 mg administrată pe cale orală.

c După consumul de alimente.

- d Aceste medicamente antiretrovirale sunt substraturi pentru enzimele menționate/transportorii menționați și nu trebuie administrate concomitent cu lenacapavir pentru PrEP.
- e Acest studiu a fost efectuat utilizând o doză unică de lenacapavir 600 mg, după un regim de încărcare de 600 mg de două ori pe zi timp de 2 zile, s-au administrat oral doze unice de lenacapavir 600 mg cu fiecare medicament administrat concomitent.
- f Tenofovir alafenamida este transformată în tenofovir *in vivo*.
- g Principalul metabolit activ al midazolamului.
- h Acest studiu a fost efectuat utilizând o doză de încărcare de voriconazol 400 mg de două ori pe zi timp de o zi, urmată de o doză de întreținere de 200 mg de două ori pe zi.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Persoane aflate la vârsta fertilă

Persoanele aflate la vârsta fertilă trebuie consiliate cu privire la proprietățile cu acțiune îndelungată ale injecției cu lenacapavir.

Dacă o persoană își propune să rămână gravidă, trebuie discutate beneficiile și riscurile inițierii sau continuării tratamentului cu Yeytuo pe durata sarcinii.

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea lenacapavirului la femeile gravide sunt limitate (rezultatele din 130 de nașteri). Ratele evenimentelor adverse legate de sarcină la participantele care au primit Yeytuo au fost similare cu ratele de fond raportate.

Studiile la animale nu au evidențiat existența unor efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Se poate avea în vedere Yeytuo în timpul sarcinii dacă beneficiul preconizat depășește riscul potențial pentru făt.

### Alăptarea

Lenacapavirul este prezent în laptele uman. Lenacapavirul a fost depistat la niveluri scăzute la sugarii alăptați de persoane care au rămas gravide în timpul tratamentului cu Yeytuo (vezi pct. 5.2). Există informații insuficiente cu privire la efectele lenacapavirului la nou-născuți/sugari.

Se poate avea în vedere Yeytuo în timpul alăptării dacă beneficiul preconizat depășește riscul potențial pentru copil.

### Fertilitatea

Nu există date privind efectele lenacapavirului asupra fertilității bărbaților sau femeilor. Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale lenacapavirului asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este de așteptat ca Yeytuo să nu aibă nicio influență sau să aibă influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă în studiile PURPOSE 1 și PURPOSE 2 a fost reacția la locul de injectare (71% și, respectiv, 85%).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 3: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse**

| Frecvența <sup>a</sup>                                          | Reacție adversă                          |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> |                                          |
| Foarte frecvente                                                | reacții la locul injectării <sup>b</sup> |

a Frecvența bazată pe toate evenimentele adverse din PURPOSE 1 și PURPOSE 2 (vezi pct. 5.1) atribuite de către investigator lenacapavirului (sau procedurii).

b Include nodul la locul injectării, durere, indurație, eritem, tumefacție, prurit, învinețire, senzație de căldură, modificări de culoare, edem, ulceratii, hematom, hemoragie și disconfort.

### Descrierea reacțiilor adverse asociate cu injectarea

#### *Reacții locale la locul injectării (RLI)*

##### **PURPOSE 1**

În PURPOSE 1, 71% dintre participanții cărora li s-a administrat lenacapavir au prezentat RLI, comparativ cu 38% dintre participanții cărora li s-au administrat injecții cu placebo (și emtricitabină/tenofovir alafenamidă [FTC/TAF] sau emtricitabină/tenofovir disoproxil fumarat [FTC/TDF]). Majoritatea participanților cărora li s-a administrat lenacapavir au avut RLI de severitate ușoară (grad 1, 50%) sau moderată (grad 2, 21%). RLI de grad 3 au fost raportate la 4 (0,2%) participanți și au inclus ulceratii și nodul. Tratamentul cu lenacapavir a fost întrerupt din cauza RLI la 4 (0,2%) participanți.

*Noduli:* nodulul la locul de injectare a fost raportat la 66% dintre participanții cărora li s-a administrat lenacapavir și s-a remis mai lent decât alte RLI. Durata mediană a nodulilor a fost de 274 (180, 407) de zile. Dintre evenimentele constând în nodul la locul de injectare asociate cu injecțiile cu lenacapavir din Ziua 1, 70% s-au remis într-un timp median de 276 de zile.

*Alte RLI:* celelalte RLI raportate la mai mult de 2% dintre participanții cărora li s-a administrat lenacapavir au fost durerea (34%), tumefacția (5%), indurația (4%) și pruritul (3%). Durata mediană a RLI, excluzând nodulii și indurațiile, a fost de 9 (4-30) zile.

##### **PURPOSE 2**

În PURPOSE 2, 85% dintre participanții cărora li s-a administrat lenacapavir au prezentat RLI, comparativ cu 70% dintre participanții cărora li s-a administrat injecții cu placebo (și FTC/TDF). Majoritatea participanților au avut RLI de severitate ușoară (grad 1, 66%) sau moderată (grad 2, 18%). RLI de grad 3 au fost raportate la 14 (0,6%) participanți și au inclus ulceratii, durere, eritem, edem și dermatită. Tratamentul cu lenacapavir a fost întrerupt din cauza RLI la 26 (1,2%) participanți.

*Noduli:* nodulul la locul de injectare a fost raportat la 65% dintre participanți și s-a remis mai lent decât alte RLI. Durata mediană a nodulilor a fost de 239 (163, 362) de zile. Dintre evenimentele constând în nodul la locul de injectare asociate cu injecțiile cu lenacapavir din Ziua 1, 70% s-au remis într-un timp median de 269 de zile.

*Alte RLI:* celelalte RLI raportate la mai mult de 2% dintre participanții cărora li s-a administrat lenacapavir au fost durerea (58%), eritemul (18%), indurația (16%), tumefacția (7%), pruritul (4%), învinețirea (3%) și senzația de căldură (2%). Durata mediană a RLI, excluzând nodulii și indurațiile, a fost de 4 (2 până la 8) zile.

## Copii și adolescenți

Siguranța lenacapavirului a fost evaluată la 59 de adolescenți cu vârste cuprinse între 16 și < 18 ani și cu greutatea  $\geq 35$  kg în cadrul studiilor PURPOSE 1 și PURPOSE 2. Reacțiile adverse la adolescenți au fost în concordanță cu cele observate la adulți.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, persoana trebuie monitorizată pentru semne sau simptome ale reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8). Tratatamentul supradozajului cu Yeytuo constă în măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a persoanei. Deoarece lenacapavirul se leagă în grad înalt de proteine, este puțin probabil să fie eliminat semnificativ prin dializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică, alte antivirale, codul ATC: J05AX31

#### Mecanism de acțiune

Lenacapavir este un inhibitor selectiv, în mai multe etape, al funcției capsidei HIV-1, care se leagă direct de interfața dintre subunitățile proteinei capsidei (CA). Lenacapavir inhibă replicarea HIV-1 prin interferarea cu pașii multipli, esențiali ai ciclului de viață viral, inclusiv absorbția nucleară mediată de capsidă a ADN-ului proviral HIV-1 (prin blocarea proteinelor de import nuclear care se leagă de capsidă), asamblarea și eliberarea virusului (prin interferarea cu funcționarea Gag/Gag-Pol, reducerea producției de subunități CA) și formarea miezului capsidei (prin perturbarea ratei de asociere a subunităților capsidelor, conducând la capsidă malformate).

#### Activitate antivirală și selectivitate *in vitro*

Activitatea antivirală a lenacapavirului împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate clinice a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe CPSM, monocite/macrofage primare și pe limfocite T CD4+. Valorile CE<sub>50</sub> și selectivității (CC<sub>50</sub>/CE<sub>50</sub>) au variat de la 30 la 190 pM și, respectiv, de la 140 000 la > 1 670 000, pentru tulpina de tip sălbatic (WT) a virusului HIV-1. Valoarea CE<sub>95</sub> ajustată pentru legarea de proteine a lenacapavirului a fost de 4 nM (3,87 ng per ml) în linia de celule T MT-4 pentru virusul HIV-1 de tip sălbatic.

În culturi de celule, lenacapavirul a prezentat activitate antivirală împotriva tuturor grupărilor (M, N, O), inclusiv subtipurile A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H ale HIV-1.

Lenacapavirul a fost de 15 până la 25 de ori mai puțin activ împotriva izolatelor de HIV-2 comparativ cu izolatele de HIV-1.

## Rezistența

### *În culturile de celule*

În cultura de celule au fost selectate variante HIV-1 cu sensibilitate redusă la lenacapavir. Selecțiile de rezistență in vitro cu lenacapavir au identificat 7 mutații în CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S și T107N individuale sau în combinație dublă. Sensibilitatea fenotipică la lenacapavir a fost redusă de 4 până la >3 226 de ori, comparativ cu virusul WT.

### *În studii clinice*

Au existat 2 infecții incidente (infecții apărute după inițierea administrării lenacapavirului ca profilaxie pre-expunere la HIV-1) în rândul participanților din grupul lenacapavir al studiului PURPOSE 1. Ambele infecții au survenit după momentul analizei primare. La genotiparea virusului la unul dintre participanți nu au fost detectate substituții ale capsidei asociate cu rezistența la lenacapavir. Al doilea participant a prezentat încărcături virale prea scăzute pentru genotipare.

Au existat 3 infecții incidente în rândul participanților din grupul lenacapavir în cadrul studiului PURPOSE 2. Una dintre infecții a survenit după momentul analizei primare. Substituții asociate cu rezistența la lenacapavir au fost detectate la virusurile de la cei 3 participanți, 2 cu N74D și 1 cu Q67H/K70R.

### *Rezistența încrucișată*

Activitatea antivirală *in vitro* a lenacapavirului a fost determinată împotriva unui spectru larg de mutații țintite ale HIV-1 și izolate HIV-1 derivate de la pacient, cu rezistență la cele 4 clase principale de agenți antiretrovirali (INRT, INNRT, ITCI și IP; n = 58), precum și la virusurile rezistente la inhibitorii de maturare (n = 32) și la virusurile rezistente la clasa inhibitorilor de intrare (II) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc și enfuvirtidă; n = 42). Aceste date au indicat că lenacapavirul a rămas integral activ împotriva tuturor variantelor testate, demonstrând astfel un profil de rezistență care nu se suprapune. În plus, activitatea antivirală a lenacapavirului la izolatele pacienților nu a fost afectată de prezența polimorfismelor Gag care apar în mod natural.

## Efecte asupra electrocardiogramei

Într-un studiu amănunțit cu design paralel al QT/QTc, lenacapavirul nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra intervalului QTcF. La expunerile supraterapeutice la lenacapavir (de 16 ori mai mari decât expunerile terapeutice ale lenacapavirului), creșterea medie estimată (interval de încredere superior de 90%) a intervalului QTcF a fost de 2,6 (4,8) milisecunde și nu a existat nicio asociere (p = 0,36) între valorile observate ale concentrațiilor plasmatice de lenacapavir și modificarea QTcF.

## Date clinice

Eficacitatea și siguranța lenacapavirului în prevenirea contractării HIV-1 au fost evaluate în cadrul a două studii clinice multinaționale randomizate, dublu-orb, controlate activ (PURPOSE 1 și PURPOSE 2).

### *PURPOSE 1*

Acest studiu a fost efectuat la femei cisgender active sexual. Participantele au fost randomizate pentru a li se administra lenacapavir conform schemei de administrare recomandate (vezi Tabelul 1, pct. 4.2; n = 2 134), FTC/TAF o dată pe zi (n = 2 136) sau FTC/TDF o dată pe zi (n = 1 068) într-un raport de 2:2:1.

Vârsta mediană a participantelor a fost de 21 de ani (interval: 16-26); iar 99,9% erau de rasă negroidă. Caracteristicile inițiale ale participantelor randomizate au fost similare cu cele din populația analizată.

Eficacitatea lenacapavirului a fost stabilită prin compararea incidenței HIV-1 în grupul lenacapavir cu incidența HIV-1 în grupul FTC/TDF. Infecții incidente cu HIV-1 nu au fost observate la niciunul (0%) dintre participanții din grupul lenacapavir, comparativ cu 16 (1,5%) participanți din grupul FTC/TDF.

Lenacapavirul a demonstrat superioritate, cu o reducere de 100% a riscului de contractare a HIV-1, comparativ cu FTC/TDF (Tabelul 4).

**Tabelul 4: Rezultate globale privind infecția cu HIV-1 obținute în PURPOSE 1**

|                                                                  | <b>Lenacapavir<br/>n = 2 134</b> | <b>FTC/TDF<br/>n = 1 068</b> | <b>Raportul ratelor (ÎI 95%)</b>                           |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Persoane-ani</b>                                              | 1 939                            | 949                          | -                                                          |
| <b>Infecții cu HIV-1 (rată de incidență la 100 persoane-ani)</b> | 0<br>(0,00)                      | 16<br>(1,69)                 | Lenacapavir/FTC/TDF:<br>0,000 (0,000; 0,101)<br>p < 0,0001 |

ÎI = interval de încredere

#### *PURPOSE 2*

Acest studiu a fost efectuat la bărbați cisgender, femei transgender, bărbați transgender și persoane de gen non-binar active sexual. Participanții au fost randomizați pentru a li se administra lenacapavir conform schemei de administrare recomandate (vezi Tabelul 1 secțiunea 4.2; n = 2 179) sau FTC/TDF o dată pe zi (n = 1 086) într-un raport de 2:1.

Vârsta mediană a participanților a fost de 29 de ani (interval: 17-74); 33% erau caucazieni; 27% erau de rasă negroidă, 13% erau asiatici; 63% erau hispanici/latino; 22% s-au identificat ca fiind diverși din punct de vedere al genului (femei transgender, bărbați transgender și persoane de gen non-binar); 1% aveau peste 65 de ani. Caracteristicile inițiale ale participanților randomizați au fost similare cu cele din populația analizată.

Eficacitatea lenacapavirului a fost stabilită prin compararea incidenței HIV-1 din grupul lenacapavir cu incidența HIV-1 din grupul FTC/TDF. Infecții incidente cu HIV-1 au fost observate la 2 (0,1%) dintre participanții din grupul lenacapavir, comparativ cu 9 (0,8%) participanți din grupul FTC/TDF. Lenacapavirul a demonstrat superioritate, cu o reducere de 89% comparativ cu FTC/TDF (Tabelul 5). Infecțiile incidente cu HIV-1 la cei doi participanți cărora li s-a administrat lenacapavir au fost diagnosticate folosindu-se testarea HIV serologică standard.

**Tabelul 5: Rezultate globale privind infecția cu HIV-1 obținute în PURPOSE 2**

|                                                                  | <b>Lenacapavir<br/>n = 2 179</b> | <b>FTC/TDF<br/>n = 1 086</b> | <b>Raportul ratelor (ÎI 95%)</b>                            |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Persoane-ani</b>                                              | 1 938                            | 967                          | -                                                           |
| <b>Infecții cu HIV-1 (rată de incidență la 100 persoane-ani)</b> | 2<br>(0,1)                       | 9<br>(0,93)                  | Lenacapavir/FTC/TDF:<br>0,111 (0,024; 0,513)<br>p = 0,00245 |

ÎI = interval de încredere

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu lenacapavir la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenția infecției cu HIV-1 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

#### *Administrare subcutanată*

Biodisponibilitatea absolută a lenacapavirului după administrarea subcutanată a fost 91%, conform analizei farmacocinetice populaționale. Lenacapavirul administrat subcutanat formează un depozit de

medicament de unde lenacapavirul este eliberat lent de la locul administrării, concentrațiile plasmatice de vârf înregistrându-se la 84 de zile după administrare.

#### *Administrare pe cale orală*

Lenacapavir se absoarbe în urma administrării orale, concentrațiile plasmatice de vârf apărând la aproximativ 4 ore după administrarea lenacapavirului. Biodisponibilitatea absolută după administrarea orală de lenacapavir este scăzută, conform analizei farmacocinetice populaționale (aproximativ 4 până la 7%). Lenacapavir este un substrat al gp-P.

ASC,  $C_{max}$  și  $T_{max}$  ale lenacapavirului au fost comparabile după administrarea unei mese cu conținut scăzut de grăsimi (~400 kcal, 25% grăsimi) sau cu conținut ridicat de grăsimi (~1 000 kcal, 50% grăsimi) comparativ cu condițiile de repaus alimentar. Lenacapavirul poate fi administrat pe cale orală indiferent de consumul de alimente.

#### *Parametrii farmacocinetici*

Estimările parametrilor farmacocinetici populaționali ai lenacapavirului după administrarea orală și subcutanată la participanții adulți și adolescenți (cu greutatea de cel puțin 35 kg) sunt prezentate în Tabelul 6. Expuneri similare sunt obținute când lenacapavirul este administrat subcutanat în abdomen sau coapse.

**Tabelul 6: Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală și subcutanată la participanții adulți și adolescenți cărora li s-a administrat Yeytuo**

| Parametru<br>Medie<br>(%CV) <sup>a,b</sup> | Ziua 1 până la finalul Săptămânii 26 | Stare de echilibru |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| ASC <sub>tau</sub><br>(h•ng/ml)            | 188 112 (41,0)                       | 257 332 (38,7)     |
| $C_{max}$<br>(ng/ml)                       | 73,8 (55,6)                          | 82,5 (48,4)        |
| $C_{trough}$<br>(ng/ml)                    | 27,0 (58,3)                          | 37,0 (60,7)        |

CV = coeficient de variație

a Expuneri simulate utilizând analiza farmacocinetică populațională.

b Concentrațiile plasmatice medii de lenacapavir au atins coeficientul de inhibiție (IQ) 4 (IQ4; de 4 ori mai mare decât concentrația eficientă de 95% ajustată în funcție de proteine *in vitro*), asociate cu o activitate antivirală semnificativă până în Ziua 2 a etapei obligatorii de administrare a dozelor inițiale necesare, și s-au menținut la valori peste IQ4 pe durata intervalului de administrare de 26 de săptămâni.

#### Distribuție

Volumul de distribuție al lenacapavirului în starea de echilibru a fost de 1 657 de litri, conform analizei farmacocinetice populaționale. Lenacapavirul se leagă în grad înalt de proteinele plasmatice (99,8%).

#### Metabolizare

În urma administrării unei doze intravenoase unice de lenacapavir marcat radioactiv la subiecți sănătoși, 76% din radioactivitatea totală a fost recuperată din materii fecale și < 1% din urină. Lenacapavir nemodificat a fost forma predominantă în plasmă (69%) și în materii fecale (33%). Metabolismul a jucat un rol mai redus în eliminarea lenacapavirului. Lenacapavirul a fost metabolizat prin oxidare, N-dealchilare, hidrogenare, hidroliza amidelor, glucuronidare, conjugare cu hexoză, conjugare cu pentoză și conjugare cu glutatoină; în principal prin CYP3A și UGT1A1. Niciun metabolit circulant necombinat nu a reprezentat > 10% din expunerea plasmatică la medicament.

## Eliminare

Timpul de înjumătățire median după administrarea pe cale orală și subcutanată a variat între 10 și 12 zile și, respectiv, între 8 și 12 săptămâni. Clearance-ul sistemic al lenacapavirului a fost de 3,4 l/h, conform analizei farmacocinetice populaționale.

## Liniaritate/Non-liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală a unei doze unice sunt neliniari și mai puțin proporționali cu doza în intervalul de doze de la 50 la 1 800 mg.

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după injectarea subcutanată a unei doze unice (309 mg/ml) este proporțională cu doza în intervalul de doze de la 309 la 927 mg.

## Alte grupe speciale de pacienți

### *Vârstă, sex, identitate de gen, rasă, etnie și greutate*

Analiza farmacocinetică populațională folosind date din studiile efectuate la adulți, inclusiv un număr limitat de participanți vârstnici ( $n = 19, \geq 65$  până la 78 de ani), și adolescenți cu o greutate de cel puțin 35 kg nu a identificat niciun fel de diferențe relevante din punct de vedere clinic în expunerea la lenacapavir din cauza vârstei, sexului atribuit la naștere, identității de gen, rasei, etniei sau greutății.

### *Insuficiență hepatică*

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 300 mg de lenacapavir au fost evaluați într-un studiu de fază 1 dedicat participanților cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Expunerile medii la lenacapavir (total și nelegat) au fost de 1,47 până la 2,84 ori și de 2,61 până la 5,03 ori mai mari pentru  $ASC_{inf}$  și, respectiv,  $C_{max}$ , la persoanele cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh), comparativ cu participanții cu funcție hepatică normală. Cu toate acestea, această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic pe baza răspunsului la expunerea la lenacapavir. Nu au fost studiați parametrii farmacocinetici la persoanele cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență renală*

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 300 mg au fost evaluați într-un studiu dedicat la participanți cu insuficiență renală severă (clearance-ul estimat al creatininei  $\geq 15$  și  $< 30$  ml/minut). Expunerea la lenacapavir a fost crescută (84% și, respectiv, 162% pentru  $ASC_{inf}$  și, respectiv,  $C_{max}$ ) la participanții cu insuficiență renală severă, comparativ cu participanții cu funcție renală normală; cu toate acestea, creșterea nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic. Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului nu au fost studiați la persoanele cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv la cei aflați pe dializă (vezi pct. 4.2). Deoarece lenacapavirul se leagă de proteine în proporție de aproximativ 99,8%, nu este de așteptat ca dializa să modifice expunerea la lenacapavir.

### *Sarcina*

Nu s-au observat modificări relevante clinic ale expunerii la lenacapavir pe durata sarcinii și postpartum, comparativ cu expunerea la lenacapavir a participantelor care nu erau gravide.

### *Alăptarea*

Raportul median (Q1, Q3) dintre concentrația de lenacapavir din laptele matern uman și din plasma maternă la participantele ( $n = 102$  perechi corespondente) cărora li s-a administrat Yeytuo a fost de 0,52 (0,38; 0,77). Concentrația plasmatică mediană (Q1, Q3) la sugari ( $n = 98$ ) a fost de 1,63 ng/ml (0,87; 2,85), comparativ cu concentrația plasmatică mediană (Q1, Q3) corespondentă ( $n = 96$ ) de 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Raportul plasmatic median (Q1, Q3) sugar-mamă al lenacapavirului la sugari ( $n = 98$  de perechi corespondente) care au fost alăptați de participanți cărora li s-a administrat Yeytuo a fost de 0,02 (0,01; 0,05).



### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Lenacapavir nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate.

Lenacapavirul nu a prezentat efecte carcinogene într-un studiu cu durata de 6 luni efectuat la șoareci transgenici rasH2 la doze de până la 300 mg/kg/doză o dată la 13 săptămâni, ceea ce a dus la expuneri de aproximativ 88 de ori mai mari decât expunerea la om la doza recomandată pentru uz uman (DRO).

Într-un studiu privind carcinogenitatea cu durata de 2 ani efectuat la șobolani, sarcomul primar subcutanat indus de tratamentul cu lenacapavir, asociat cu fibroză și inflamație a fost prezent la locul injectării la animalele cărora li s-a administrat o doză de 927 mg/kg, la interval de 13 săptămâni. 11/110 animale au prezentat sarcom la doza mare în cazul în care fiecare animal a avut până la 16 locuri de injectare – corespunzând unei incidențe < 1% din locurile de injectare totale la toate animalele la doza mare. Concentrațiile de medicament din acumularea de la nivelul locurilor de injectare sunt greu de determinat, însă, administrată sistemic, doza de 927 mg/kg corespunde unei valori de 44 de ori mai mare decât expunerea la om la DRO. În ceea ce privește valoarea dozei la care nu se observă efecte adverse (NOAEL), doza de 309 mg/kg corespunde unei valori de 25 de ori mai mare decât expunerea la om la DRO. Șobolanii sunt predispuși la formarea de sarcoame la locul injectării subcutanate, dar nu se poate exclude o relevanță clinică, dacă se ia în calcul durata îndelungată a depozitului de medicament la om. Nu a existat niciun neoplasm asociat cu expunerea sistemică la lenacapavir la orice doză.

La descendenții femelelor de șobolan și iepure tratate cu lenacapavir în timpul gestației, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere toxicologic asupra criteriilor finale de evaluare a dezvoltării.

Fertilitatea masculină și feminină la șobolan nu a fost afectată de expunerile la lenacapavir de până la 9 ori (la masculi) și 6 ori (la femele) mai mari decât expunerea la DRO. Dezvoltarea embriofetală la șobolani și iepuri nu a fost afectată la expuneri de până la 20 și respectiv 159 de ori mai mari decât expunerea la om, la DRO. Dezvoltarea pre și postnatală la șobolani nu a fost afectată la expuneri de până la 6 ori mai mari decât expunerea la om, la DRO.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Macrogol (E1521)

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Din punct de vedere microbiologic, după ce soluția a fost aspirată în seringă, injecțiile trebuie utilizate imediat. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 4 ore la 25 °C în afara ambalajului.

Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare în timpul folosirii revine utilizatorului.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul secundar original pentru a fi protejat de lumină.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Injectia Yeytuo este ambalată într-un kit de administrare care conține:

- 2 flacoane din sticlă transparentă, fiecare conținând 1,5 ml soluție injectabilă. Flacoanele sunt sigilate cu o închidere din cauciuc butilic elastomeric și un sigiliu din aluminiu cu capac detașabil;
- 2 ace de extragere (de calibru 18, 40 mm), 2 seringi de unică folosință și 2 ace de siguranță pentru injecție subcutanată (calibru 22, 13 mm).

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Utilizați tehnica aseptică. Înainte de administrare, inspectați vizual soluția din flacoane pentru a detecta particulele și modificările de culoare. Injectia Yeytuo este o soluție de culoare galben spre maro. Nu utilizați injectia Yeytuo dacă soluția prezintă modificări de culoare sau dacă conține particule. După ce soluția este extrasă din flacoane, injecțiile subcutanate trebuie administrate cât mai curând posibil.

Componentele trusei de injecție sunt de unică folosință. Acul de calibru 18 este destinat exclusiv extragerii. Sunt necesare două injecții a câte 1,5 ml pentru o doză completă.

Instrucțiuni complete pentru utilizarea și manipularea injecției Yeytuo sunt furnizate în prospect (vezi Instrucțiunile de utilizare).

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/1976/002

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Yeytuo 300 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține lenacapavir sodic, echivalent cu lenacapavir 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate de culoare bej, în formă de capsulă, cu dimensiunile 10 mm x 21 mm, marcate cu „GSI” pe o parte a comprimatului și „62L” pe cealaltă parte a comprimatului.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Yeytuo comprimate este indicat în combinație cu practici sexuale mai sigure pentru profilaxia pre-expunere (PrEP) în vederea reducerii riscului de contractare a infecției cu HIV-1 pe cale sexuală la adulți și adolescenți care prezintă un risc crescut de contractare a HIV-1, cu o greutate de cel puțin 35 kg, pentru:

- administrare pe cale orală
  - tratament oral de substituție
- (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Yeytuo trebuie recomandat de către un medic cu experiență în prevenția infecției cu HIV.

Toate persoanele trebuie să fie testate pentru HIV-1 înainte de inițierea tratamentului cu lenacapavir și, suplimentar, după cum va fi necesar clinic (vezi pct. 4.3 și 4.4). Atât testul combinat antigen/anticorp, cât și testul bazat pe ARN-ul HIV trebuie să aibă rezultat negativ. Medicii prescriptori sunt sfătuiți să efectueze ambele teste, chiar dacă rezultatul testului bazat pe ARN-ul HIV devine disponibil după inițierea tratamentului cu lenacapavir. Dacă nu este disponibilă o strategie de testare combinată, care să includă ambele teste, testarea trebuie efectuată conform ghidurilor locale.

Înainte de a începe tratamentul cu Yeytuo, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să identifice persoanele pentru care este adecvată schema de administrare necesară – injecții inițiale și injecții de întreținere a tratamentului la interval de 6 luni – și să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării vizitelor de administrare a dozelor programate (vezi pct. 4.4).

#### Doze

Schema de administrare la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 35 kg constă într-o doză inițială obligatorie (injecții subcutanate și comprimate orale) (Tabelul 1), urmată de o doză de întreținere administrată o dată la 6 luni (injecții subcutanate).

#### *Inițiere*

În Ziua 1, doza necesară este de 927 mg de lenacapavir, administrată prin injecție subcutanată, și 600 mg administrată pe cale orală. În Ziua 2, doza necesară este de 600 mg administrată pe cale orală.

**Tabelul 1: Schema de administrare pentru inițierea tratamentului cu lenacapavir**

| Durata                                           |                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Doza de lenacapavir: Inițiere<sup>a</sup></b> |                                                                                                                                |
| Ziua 1                                           | 927 mg prin injecție subcutanată (2 injecții a câte 1,5 ml <sup>b</sup> )<br>600 mg pe cale orală (2 comprimate a câte 300 mg) |
| Ziua 2                                           | 600 mg pe cale orală (2 comprimate a câte 300 mg)                                                                              |

a Este necesară schema completă de administrare inițială, constând în injecții subcutanate și comprimate orale; eficacitatea lenacapavirului a fost stabilită doar cu această schemă de administrare.

b Două injecții, a doua injecție fiind administrată la cel puțin 5 centimetri de prima injecție (vezi Mod de administrare, în RCP al soluției injectabile Yeytuo).

#### *Doza de inițiere omisă*

Dacă doza orală inițială (600 mg) din Ziua 1 sau Ziua 2 este omisă, aceasta trebuie luată cât mai curând posibil. Dozele din Ziua 1 și din Ziua 2 nu trebuie luate în aceeași zi.

#### *Injecții întârziate anticipate*

Pe parcursul perioadei tratamentului de întreținere, dacă se anticipează că injecția programată la 6 luni va fi întârziată cu mai mult de 2 săptămâni, pot fi utilizate temporar, ca tratament oral de substituție, lenacapavir comprimate (timp de până la 6 luni, dacă este necesar), până la reluarea injecțiilor. Tratamentul oral de substituție trebuie inițiat în termen de 26 până la 28 de săptămâni de la ultima injecție. Schema de administrare este de 300 mg (1 comprimat), administrat oral o dată la 7 zile. Reluați doza injectabilă de întreținere a tratamentului în termen de 7 zile de la ultima doză orală.

#### *Vărsături*

Dacă persoana prezintă vărsături în interval de 3 ore de la administrarea lenacapavirului, trebuie să ia un alt comprimat pe cale orală. Dacă persoana prezintă vărsături la mai mult de 3 ore după administrarea unei doze pe cale orală de lenacapavir, nu este nevoie să ia o altă doză pe cale orală de lenacapavir, iar schema de administrare programată trebuie să continue.

#### Populație specială

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir la persoanele în vârstă. Datele disponibile privind utilizarea lenacapavirului la persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste sunt limitate (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir la persoanele cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei [ClCr]  $\geq$  15 ml/minut). Lenacapavirul nu a fost studiat la persoanele cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut sau aflați sub terapie de substituție renală) (vezi pct. 5.2), prin urmare lenacapavirul trebuie utilizat cu prudență la aceste persoane.

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir la persoanele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa A sau Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Lenacapavirul nu a fost studiat la persoanele cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2), prin urmare lenacapavirul trebuie utilizat cu prudență la aceste persoane.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea lenacapavirului la copii și adolescenți cu greutatea sub 35 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Lenacapavir comprimate pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatul filmat nu trebuie mestecat sau zdrobit, deoarece efectele acestora asupra absorbției lenacapavirului nu au fost studiate. În cazul persoanelor care nu pot înghiți comprimatul întreg, acesta poate fi împărțit în jumătăți și ambele jumătăți pot fi luate una după alta, asigurându-se că întreaga doză este luată imediat.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea la persoane cu status HIV-1 necunoscut (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1, cum sunt:

- antimicobacteriene: rifampicină
  - anticonvulsivante: carbamazepină, fenitoină
  - medicamente din plante: sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- (vezi pct. 4.5).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Strategia de prevenție

Yeytuo trebuie utilizat numai pentru a preveni contractarea HIV-1 la persoanele confirmate ca fiind HIV negative. Statusul negativ pentru HIV-1 trebuie confirmat înainte de inițierea tratamentului cu lenacapavir și, suplimentar, după cum este adecvat clinic, la persoanele cărora li se administrează lenacapavir.

Dacă se suspectează expuneri recente (< 1 lună) la HIV-1 sau dacă sunt prezente simptome clinice compatibile cu infecția acută cu HIV-1, statusul HIV-1 trebuie reconfirmat.

Yeytuo trebuie utilizat pentru a preveni contractarea HIV-1 ca parte a unei strategii de reducere a riscului de infecții cu transmitere pe cale sexuală (ITS). Trebuie identificate persoanele pentru care este adecvată schema necesară de administrare a injecțiilor de inițiere și de întreținere a tratamentului la fiecare 6 luni. Nerespectarea schemei necesare de administrare a injecțiilor de inițiere și de întreținere a tratamentului (vezi pct. 4.2) poate duce la contractarea HIV-1. Trebuie consiliate și sprijinite persoanele cu privire la respectarea schemei de administrare a lenacapavirului, utilizarea altor măsuri pentru prevenirea ITS, precum și importanța testării pentru HIV-1 și alte ITS.

Concentrațiile plasmatice medii de lenacapavir asociate cu o activitate antivirală semnificativă au fost atinse în Ziua 2 de la administrarea dozei de inițiere necesare și s-au menținut pe tot intervalul de dozare de 26 de săptămâni (vezi pct. 5.2). Timpul exact de la inițierea administrării lenacapavir pentru PrEP HIV-1 până la protecția maximă împotriva infecției cu HIV-1 este necunoscut.

#### Riscul de rezistență

Lenacapavirul poate să nu fie întotdeauna eficient în prevenirea infecției cu HIV-1 (vezi pct. 5.1). Există riscul de a dezvolta rezistență la lenacapavir dacă o persoană se infectează cu HIV-1 înaintea sau în timpul administrării tratamentului cu Yeytuo, fie după întreruperea tratamentului cu Yeytuo. Pentru a reduce la minimum acest risc, este esențial să se confirme statusul negativ pentru HIV-1 înainte de fiecare injecție ulterioară și, suplimentar, după cum este necesar din punct de vedere clinic. Yeytuo utilizat singur nu constituie o schemă completă pentru tratamentul infecției cu HIV-1, iar la unele persoane cu infecție cu HIV-1 nedetectată care au folosit doar Yeytuo au apărut mutații. Persoanele la care se confirmă prezența HIV-1 trebuie să înceapă imediat un regim complet de tratament împotriva HIV-1, pentru a reduce riscul de a dezvolta rezistență.

### Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inductori moderați ai CYP3A și gp-P nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 împreună (adică toate cele 3 căi) nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii lenacapavirului

Lenacapavirul este un substrat al CYP3A, gp-P și UGT1A1. Inductorii puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 pot scădea semnificativ concentrațiile plasmatice de lenacapavir, ceea ce poate duce la o eficacitate redusă a lenacapavirului. Administrarea concomitentă a lenacapavirului cu inductori puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 este contraindicată (vezi pct. 4.3). Inductorii moderați ai CYP3A și gp-P pot scădea concentrațiile plasmatice de lenacapavir. Administrarea concomitentă a lenacapavirului cu inductori moderați ai CYP3A și gp-P nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Inhibitorii puternici ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 împreună (adică, toate cele 3 căi) pot crește semnificativ concentrațiile plasmatice de lenacapavir, prin urmare administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Inhibitorii puternici ai CYP3A4 singuri sau inhibitorii puternici ai CYP3A4 și gp-P împreună nu duc la o creștere semnificativă din punct de vedere clinic a expunerii la lenacapavir.

### Efecte ale lenacapavirului asupra farmacocineticii altor medicamente

Lenacapavirul este un inhibitor moderat al CYP3A și un inhibitor al gp-P. Se recomandă prudență dacă lenacapavirul este administrat concomitent cu un substrat sensibil la CYP3A și/sau gp-P cu un indice terapeutic îngust. Lenacapavirul nu este un inhibitor semnificativ din punct de vedere clinic al BCRP și nu inhibă OATP.

Datele clinice privind interacțiunile medicamentoase, în care lenacapavirul este substanța influențată, provin din studii referitoare la lenacapavir administrat orală. Nu sunt disponibile date clinice privind interacțiunile medicamentoase pentru lenacapavir administrat pe cale subcutanată.

**Tabelul 2: Interacțiunile dintre Yeytuo și alte medicamente**

| Medicamentul în funcție de clasa terapeutică                                                                                               | Efecte asupra concentrațiilor.<br>Modificare procentuală medie a<br>ASC, C <sub>max</sub>                                                                                   | Recomandări privind<br>administrarea concomitentă cu<br>lenacapavir                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIMICOBACTERIENE</b>                                                                                                                  |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                            |
| Rifampicină <sup>a,b</sup><br>(600 mg o dată pe zi)<br>(un inductor puternic al CYP3A și<br>un inductor al gp-P și UGT)                    | Lenacapavir:<br>ASC: ↓84%<br>C <sub>max</sub> : ↓55%                                                                                                                        | Administrarea concomitentă este<br>contraindicată (vezi pct. 4.3).                                                                                         |
| Rifabutină<br>Rifapentină                                                                                                                  | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Administrarea concomitentă de<br>rifabutină sau rifapentină poate<br>reduce concentrațiile plasmatice de<br>lenacapavir.           | Administrarea concomitentă nu<br>este recomandată (vezi pct. 4.4).                                                                                         |
| <b>ANTICONVULSIVANTE</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                            |
| Carbamazepină<br>Fenitoină                                                                                                                 | Interacțiunea nu a fost studiată.                                                                                                                                           | Administrarea concomitentă este<br>contraindicată (vezi pct. 4.3).                                                                                         |
| Oxcarbazepină<br>Fenobarbital                                                                                                              | Administrarea concomitentă de<br>carbamazepină, oxcarbazepină,<br>fenobarbital sau fenitoină cu<br>lenacapavir poate scădea<br>concentrațiile plasmatice de<br>lenacapavir. | Administrarea concomitentă nu<br>este recomandată (vezi pct. 4.4).<br><br>Trebuie luat în considerare un<br>tratament cu anticonvulsivante<br>alternative. |
| <b>MEDICAMENTE DIN PLANTE</b>                                                                                                              |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                            |
| Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                                                                                  | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Administrarea concomitentă de<br>sunătoare poate reduce<br>concentrațiile plasmatice de<br>lenacapavir.                            | Administrarea concomitentă este<br>contraindicată (vezi pct. 4.3).                                                                                         |
| <b>MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE</b>                                                                                                         |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                            |
| Atazanavir/cobicistat <sup>b,c,d</sup><br>(300 mg/150 mg o dată pe zi)<br>(inhibitor puternic al CYP3A și<br>inhibitor al UGT1A1 și gp-P)  | Lenacapavir:<br>ASC: ↑ 321%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 560%                                                                                                                    | Administrarea concomitentă de<br>lenacapavir și inhibitori puternici<br>ai CYP3A, gp-P și UGT1A1 nu<br>este recomandată (vezi pct. 4.4).                   |
| Efavirenz <sup>b,c,d</sup><br>(600 mg o dată pe zi)<br>(inductor moderat al CYP3A și un<br>inductor al gp-P)                               | Lenacapavir:<br>ASC: ↓ 56%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36%                                                                                                                      | Administrarea concomitentă nu<br>este recomandată (vezi pct. 4.4).                                                                                         |
| Cobicistat <sup>b,c,d</sup><br>(150 mg o dată pe zi) (inhibitor<br>puternic al CYP3A și inhibitor al<br>gp-P)                              | Lenacapavir:<br>ASC: ↑ 128%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 110%                                                                                                                    | Nu este necesară ajustarea dozei<br>de lenacapavir.                                                                                                        |
| Darunavir/cobicistat <sup>b,c,d</sup><br>(800 mg/150 mg o dată pe zi)<br>(inhibitor puternic al CYP3A și<br>inhibitor și inductor al gp-P) | Lenacapavir:<br>ASC: ↑ 94%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 130%                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |
| Tenofovir alafenamidă <sup>c,e</sup><br>(25 mg)<br>(substrat al gp-P)                                                                      | Tenofovir alafenamidă:<br>ASC: ↑ 32%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 24%<br><br>Tenofovir <sup>f</sup> :<br>ASC: ↑ 47%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 23%                                  | Nu este necesară ajustarea dozei<br>de tenofovir alafenamidă.                                                                                              |

| Medicamentul în funcție de clasa terapeutică          | Efecte asupra concentrațiilor.<br>Modificare procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                                              | Recomandări privind administrarea concomitentă cu lenacapavir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DERIVAȚI DE ERGOT</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Dihidroergotamină<br>Ergotamină                       | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.                                                                                                                | Se impune prudență atunci când dihidroergotamina sau ergotamina este administrată concomitent cu lenacapavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>INHIBITORI DE FOSFODIESTERAZĂ DE TIP 5 (PDE-5)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil                 | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrația plasmatică de inhibitori PDE-5 poate fi crescută atunci când sunt administrați concomitent cu lenacapavir.                                                                                                                    | Utilizarea inhibitorilor PDE-5 pentru hipertensiunea arterială pulmonară: Nu se recomandă administrarea concomitentă cu tadalafil.<br><br>Utilizarea inhibitorilor PDE-5 pentru disfuncția erectilă:<br>Sildenafil: Se recomandă o doză inițială de 25 mg.<br>Vardenafil: Nu mai mult de 5 mg într-o perioadă de 24 de ore.<br>Tadalafil:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Pentru utilizare la nevoie: nu mai mult de 10 mg la fiecare 72 de ore</li> <li>Pentru utilizare o dată pe zi: doza să nu depășească 2,5 mg</li> </ul> |
| <b>CORTICOSTEROIZI (sistemici)</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Dexametazonă<br>Hidrocortizon/cortizon                | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrațiile plasmatice de corticosteroizi pot fi crescute atunci când sunt administrați concomitent cu lenacapavir.<br><br>Concentrațiile plasmatice de lenacapavir pot scădea la administrarea concomitentă de dexametazonă sistemică. | Administrarea concomitentă de lenacapavir cu corticosteroizi ale căror expuneri sunt crescute semnificativ de inhibitorii CYP3A poate crește riscul de sindrom Cushing și de supresie suprarenală. Inițiați cu cea mai mică doză inițială și titrați cu atenție în timp ce monitorizați siguranța.<br><br>Se impune prudență când dexametazona sistemică este administrată concomitent cu lenacapavir, în special la utilizarea pe termen lung. Trebuie luat în considerare un tratament alternativ cu corticosteroizi.                   |
| <b>INHIBITORI DE HMG-CoA REDUCTAZĂ</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Lovastatină<br>Simvastatină                           | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.                                                                                                                | Inițiați lovastatina și simvastatina cu cea mai mică doză inițială și titrați cu atenție în timp ce monitorizați siguranța (de exemplu, miopatie).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Atorvastatină                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |



| Medicamentul în funcție de clasa terapeutică                                                                  | Efecte asupra concentrațiilor. Modificare procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub>                                                                      | Recomandări privind administrarea concomitentă cu lenacapavir                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pitavastatină <sup>c,c</sup> (2 mg în doză unică; simultan sau la 3 zile după lenacapavir) (substrat al OATP) | Pitavastatină:<br>ASC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                         | Nu este necesară ajustarea dozei de pitavastatină și rosuvastatină.                                                                                                                                                                                                        |
| Rosuvastatină <sup>c,c</sup> (5 mg doză unică) (substrat al BCRP și OATP)                                     | Rosuvastatină:<br>ASC: ↑ 31%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 57%                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ANTIARITMICE                                                                                                  |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Digoxin                                                                                                       | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrația plasmatică de digoxin poate fi crescută atunci când este administrată concomitent cu lenacapavir.  | Se impune prudență și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de digoxin.                                                                                                                                                                                     |
| SEDATIVE/HIPNOTICE                                                                                            |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Midazolam <sup>c,c</sup> (2,5 mg doză unică; pe cale orală; administrare simultană) (substrat al CYP3A)       | Midazolam:<br>ASC: ↑ 259%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 94%<br><br>1-hidroimidazolam <sup>g</sup> :<br>ASC: ↓ 24%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46%                  | Se impune prudență atunci când midazolamul sau triazolamul este administrat concomitent cu lenacapavir.                                                                                                                                                                    |
| Midazolam <sup>c,c</sup> (2,5 mg doză unică; pe cale orală; 1 zi după lenacapavir) (substrat al CYP3A)        | Midazolam:<br>ASC: ↑ 308%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 116%<br><br>1-hidroimidazolam <sup>g</sup> :<br>ASC: ↓ 16%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 48%                 |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Triazolam                                                                                                     | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrația plasmatică de triazolam poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu lenacapavir. |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ANTICOAGULANTE                                                                                                |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Anticoagulante directe cu administrare pe cale orală (ACDAO)<br>Rivaroxaban<br>Dabigatran<br>Edoxaban         | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrația plasmatică de ACDAO poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu lenacapavir.     | Datorită riscului potențial de sângerare, poate fi necesară ajustarea dozei de ACDAO. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al ACDAO pentru informații suplimentare despre utilizarea în combinație cu inhibitori moderați ai CYP3A și/sau inhibitori ai gp-P. |

| Medicamentul în funcție de clasa terapeutică                                                                      | Efecte asupra concentrațiilor. Modificare procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub>                                                                                        | Recomandări privind administrarea concomitentă cu lenacapavir                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIFUNGICE</b>                                                                                                |                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| Voriconazol <sup>a,b,h</sup> (400 mg de două ori pe zi/200 mg de două ori pe zi) (inhibitor puternic al CYP3A)    | Lenacapavir:<br>ASC:↑ 41%<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                          | Nu este necesară ajustarea dozei de lenacapavir.                                    |
| Itraconazol<br>Ketoconazol                                                                                        | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrația plasmatică de lenacapavir poate fi crescută atunci când este administrat concomitent cu itraconazol sau ketoconazol. |                                                                                     |
| <b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H2</b>                                                                             |                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| Famotidină <sup>a,b</sup> (40 mg o dată pe zi, cu 2 ore înainte de lenacapavir)                                   | Famotidină:<br>ASC:↑ 28%<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                           | Nu este necesară ajustarea dozei de famotidină.                                     |
| <b>CONTRACEPTIVE ORALE SAU CU ACȚIUNE ÎNDELUNGATĂ</b>                                                             |                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| Contraceptive cu acțiune îndelungată:<br>Acetat de medroxiprogesteron<br>Etonogestrel<br>Enantat de noretisteronă | Datele observate nu indică modificări relevante clinic ale expunerii la contraceptive cu acțiune îndelungată.                                                              | Nu este necesară ajustarea dozei de contraceptive orale sau cu acțiune îndelungată. |
| Contraceptive orale;<br>Etinilestradiol<br>Progestative                                                           | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrațiile plasmatică ale contraceptivelor orale pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.    |                                                                                     |
| <b>HORMONI DE AFIRMARE A GENULUI (de feminizare sau de masculinizare)</b>                                         |                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| Estradiol<br>Testosteron                                                                                          | Datele observate nu indică modificări relevante clinic ale expunerii la estradiol și testosteron.                                                                          | Nu este necesară ajustarea dozei de astfel de hormoni de afirmare a genului.        |
| Anti-androgeni<br>Progestogen                                                                                     | Interacțiunea nu a fost studiată.<br><br>Concentrațiile plasmatică ale acestor medicamente pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu lenacapavir.       |                                                                                     |

a În condiții de repaus alimentar.

b Acest studiu a fost efectuat folosind o doză unică de lenacapavir 300 mg administrată pe cale orală.

c După consumul de alimente.

d Aceste medicamente antiretrovirale sunt substraturi pentru enzimele menționate/transportorii menționați și nu trebuie administrate concomitent cu lenacapavir pentru PrEP.

e Acest studiu a fost efectuat utilizând o doză unică de lenacapavir 600 mg, după un regim de încărcare de 600 mg de două ori pe zi timp de 2 zile, s-au administrat oral doze unice de lenacapavir 600 mg cu fiecare medicament administrat concomitent.

f Tenofovir alafenamida este transformată în tenofovir *in vivo*.

g Principalul metabolit activ al midazolamului.

h Acest studiu a fost efectuat utilizând o doză de încărcare de voriconazol 400 mg de două ori pe zi timp de o zi, urmată de o doză de întreținere de 200 mg de două ori pe zi.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Persoane aflate la vârsta fertilă

Dacă o persoană își propune să rămână gravidă, trebuie discutate beneficiile și riscurile inițierii sau continuării tratamentului cu Yeytuo pe durata sarcinii.

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea lenacapavirului la femeile gravide sunt limitate (rezultatele din 130 de nașteri). Ratele evenimentelor adverse legate de sarcină la participantele care au primit Yeytuo au fost similare cu ratele de fond raportate.

Studiile la animale nu au evidențiat existența unor efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Se poate avea în vedere Yeytuo în timpul sarcinii dacă beneficiul preconizat depășește riscul potențial pentru făt.

### Alăptarea

Lenacapavirul este prezent în laptele uman. Lenacapavirul a fost depistat la niveluri scăzute la sugarii alăptați de persoane care au rămas gravide în timpul tratamentului cu Yeytuo (vezi pct. 5.2). Există informații insuficiente cu privire la efectele lenacapavirului la nou-născuți/sugari.

Se poate avea în vedere Yeytuo în timpul alăptării dacă beneficiul preconizat depășește riscul potențial pentru copil.

### Fertilitatea

Nu există date privind efectele lenacapavirului asupra fertilității bărbaților sau femeilor. Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale lenacapavirului asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este de așteptat ca Yeytuo să nu aibă nicio influență sau să aibă influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Nu au fost identificate reacții adverse la lenacapavir administrat oral la adulți sau adolescenți, în cadrul studiilor PURPOSE 1 și PURPOSE 2.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, persoana trebuie monitorizată pentru semne sau simptome ale reacțiilor adverse. Tratamentul supradozajului cu Yeytuo constă în măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a persoanei. Deoarece lenacapavirul se leagă în grad înalt de proteine, este puțin probabil să fie eliminat semnificativ prin dializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică, alte antivirale, codul ATC: J05AX31

#### Mecanism de acțiune

Lenacapavir este un inhibitor selectiv, în mai multe etape, al funcției capsidei HIV-1, care se leagă direct de interfața dintre subunitățile proteinei capsidei (CA). Lenacapavir inhibă replicarea HIV-1 prin interferarea cu pașii multipli, esențiali ai ciclului de viață viral, inclusiv absorbția nucleară mediată de capsidă a ADN-ului proviral HIV-1 (prin blocarea proteinelor de import nuclear care se leagă de capsidă), asamblarea și eliberarea virusului (prin interferarea cu funcționarea Gag/Gag-Pol, reducerea producției de subunități CA) și formarea miezului capsidei (prin perturbarea ratei de asociere a subunităților capsidelor, conducând la capsidă malformate).

#### Activitate antivirală și selectivitate *in vitro*

Activitatea antivirală a lenacapavirului împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate clinice a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe CPSPM, monocite/macrofage primare și pe limfocite T CD4+. Valorile CE<sub>50</sub> și selectivității (CC<sub>50</sub>/CE<sub>50</sub>) au variat de la 30 la 190 pM și, respectiv, de la 140 000 la > 1 670 000, pentru tulpina de tip sălbatic (WT) a virusului HIV-1. Valoarea CE<sub>95</sub> ajustată pentru legarea de proteine a lenacapavirului a fost de 4 nM (3,87 ng per ml) în linia de celule T MT-4 pentru virusul HIV-1 de tip sălbatic.

În culturi de celule, lenacapavirul a prezentat activitate antivirală împotriva tuturor grupărilor (M, N, O), inclusiv subtipurile A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H ale HIV-1.

Lenacapavirul a fost de 15 până la 25 de ori mai puțin activ împotriva izolatelor de HIV-2 comparativ cu izolatele de HIV-1.

#### Rezistența

##### *În culturile de celule*

În cultura de celule au fost selectate variante HIV-1 cu sensibilitate redusă la lenacapavir. Selecțiile de rezistență *in vitro* cu lenacapavir au identificat 7 mutații în CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S și T107N individual sau în combinație dublă. Sensibilitatea fenotipică la lenacapavir a fost redusă de 4 până la >3 226 de ori, comparativ cu virusul WT.

##### *În studii clinice*

Au existat 2 infecții incidente (infecții apărute după inițierea administrării lenacapavirului ca profilaxie pre-expunere la HIV-1) în rândul participanților din grupul lenacapavir al studiului PURPOSE 1. Ambele infecții au survenit după momentul analizei primare. La genotiparea virusului la unul dintre participanți nu au fost detectate substituții ale capsidei asociate cu rezistența la lenacapavir. Al doilea participant a prezentat încărcături virale prea scăzute pentru genotipare.

Au existat 3 infecții incidente în rândul participanților din grupul lenacapavir în cadrul studiului PURPOSE 2. Una dintre infecții a survenit după momentul analizei primare. Substituții asociate cu rezistența la lenacapavir au fost detectate la virusurile de la cei 3 participanți, 2 cu N74D și 1 cu Q67H/K70R.

##### *Rezistența încrucișată*

Activitatea antivirală *in vitro* a lenacapavirului a fost determinată împotriva unui spectru larg de mutații țintite ale HIV-1 și izolate HIV-1 derivate de la pacient, cu rezistență la cele 4 clase principale de agenți antiretrovirali (INRT, INNRT, ITCI și IP; n = 58), precum și la virusurile rezistente la

inhibitorii de maturare (n = 32) și la virusurile rezistente la clasa inhibitorilor de intrare (II) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc și enfuvirtidă; n = 42). Aceste date au indicat că lenacapavirul a rămas integral activ împotriva tuturor variantelor testate, demonstrând astfel un profil de rezistență care nu se suprapune. În plus, activitatea antivirală a lenacapavirului la izolatele pacienților nu a fost afectată de prezența polimorfismelor Gag care apar în mod natural.

#### Efecte asupra electrocardiografei

Într-un studiu amănunțit cu design paralel al QT/QTc, lenacapavirul nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra intervalului QTcF. La expunerile supraterapeutice la lenacapavir (de 16 ori mai mari decât expunerile terapeutice ale lenacapavirului), creșterea medie estimată (interval de încredere superior de 90%) a intervalului QTcF a fost de 2,6 (4,8) milisecunde și nu a existat nicio asociere (p = 0,36) între valorile observate ale concentrațiilor plasmatice de lenacapavir și modificarea QTcF.

#### Date clinice

Eficacitatea și siguranța lenacapavirului în prevenirea contractării HIV-1 au fost evaluate în cadrul a două studii clinice multinaționale randomizate, dublu-orb, controlate activ (PURPOSE 1 și PURPOSE 2).

##### *PURPOSE 1*

Acest studiu a fost efectuat la femei cisgender active sexual. Participantele au fost randomizate pentru a li se administra lenacapavir conform schemei de administrare recomandate (vezi Tabelul 1, secțiunea 4.2, din RCP al Yeytuo soluție injectabilă; n = 2 134), emtricitabină/tenofovir alafenamidă (FTC/TAF) o dată pe zi (n = 2 136) sau emtricitabină/tenofovir disoproxil fumarat (FTC/TDF) o dată pe zi (n = 1 068) într-un raport de 2:2:1.

Vârsta mediană a participantelor a fost de 21 de ani (interval: 16-26); iar 99,9% erau de rasă negroidă. Caracteristicile inițiale ale participantelor randomizate au fost similare cu cele din populația analizată.

Eficacitatea lenacapavirului a fost stabilită prin compararea incidenței HIV-1 în grupul lenacapavir cu incidența HIV-1 în grupul FTC/TDF. Infecții incidente cu HIV-1 nu au fost observate la niciunul (0%) dintre participanții din grupul lenacapavir, comparativ cu 16 (1,5%) participanți din grupul FTC/TDF. Lenacapavirul a demonstrat superioritate, cu o reducere de 100% a riscului de contractare a HIV-1, comparativ cu FTC/TDF (Tabelul 3).

**Tabelul 3: Rezultate globale privind infecția cu HIV-1 obținute în PURPOSE 1**

|                                                                  | <b>Lenacapavir<br/>n = 2 134</b> | <b>FTC/TDF<br/>n = 1 068</b> | <b>Raportul ratelor (ÎI 95%)</b>                           |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Persoane-ani</b>                                              | 1 939                            | 949                          | -                                                          |
| <b>Infecții cu HIV-1 (rată de incidență la 100 persoane-ani)</b> | 0<br>(0,00)                      | 16<br>(1,69)                 | Lenacapavir/FTC/TDF:<br>0,000 (0,000; 0,101)<br>p < 0,0001 |

ÎI = interval de încredere

##### *PURPOSE 2*

Acest studiu a fost efectuat la bărbați cisgender, femei transgender, bărbați transgender și persoane de gen non-binar active sexual. Participanții au fost randomizați pentru a li se administra lenacapavir conform schemei de administrare recomandate (vezi Tabelul 1 secțiunea 4.2, din RCP al soluției injectabile Yeytuo; n = 2 179) sau FTC/TDF o dată pe zi (n = 1 086) într-un raport de 2:1.

Vârsta mediană a participanților a fost de 29 de ani (interval: 17-74); 33% erau caucazieni; 27% erau de rasă negroidă, 13% erau asiatici; 63% erau hispanici/latino; 22% s-au identificat ca fiind diverși din punct de vedere al genului (femei transgender, bărbați transgender și persoane de gen non-binar); 1% aveau peste 65 de ani. Caracteristicile inițiale ale participanților randomizați au fost similare cu cele din populația analizată.

Eficacitatea lenacapavirului a fost stabilită prin compararea incidenței HIV-1 din grupul lenacapavir cu incidența HIV-1 din grupul FTC/TDF. Infecții incidente cu HIV-1 au fost observate la 2 (0,1%) dintre participanții din grupul lenacapavir, comparativ cu 9 (0,8%) participanți din grupul FTC/TDF. Lenacapavirul a demonstrat superioritate, cu o reducere de 89% comparativ cu FTC/TDF (Tabelul 4). Infecțiile incidente cu HIV-1 la cei doi participanți cărora li s-a administrat lenacapavir au fost diagnosticate folosindu-se testarea HIV serologică standard.

**Tabelul 4: Rezultate globale privind infecția cu HIV-1 obținute în PURPOSE 2**

|                                                                  | <b>Lenacapavir<br/>n = 2 179</b> | <b>FTC/TDF<br/>n = 1 086</b> | <b>Raportul ratelor (ÎI 95%)</b>                            |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Persoane-ani</b>                                              | 1 938                            | 967                          | -                                                           |
| <b>Infecții cu HIV-1 (rată de incidență la 100 persoane-ani)</b> | 2<br>(0,1)                       | 9<br>(0,93)                  | Lenacapavir/FTC/TDF:<br>0,111 (0,024; 0,513)<br>p = 0,00245 |

ÎI = interval de încredere

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu lenacapavir la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenția infecției cu HIV-1 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

#### *Administrare subcutanată*

Biodisponibilitatea absolută a lenacapavirului după administrarea subcutanată a fost 91%, conform analizei farmacocinetice populaționale. Lenacapavirul administrat subcutanat formează un depozit de medicament de unde lenacapavirul este eliberat lent de la locul administrării, concentrațiile plasmatice de vârf înregistrându-se la 84 de zile după administrare.

#### *Administrare pe cale orală*

Lenacapavir se absoarbe în urma administrării orale, concentrațiile plasmatice de vârf apărând la aproximativ 4 ore după administrarea lenacapavirului. Biodisponibilitatea absolută după administrarea orală de lenacapavir este scăzută, conform analizei farmacocinetice populaționale (aproximativ 4 până la 7%). Lenacapavir este un substrat al gp-P.

ASC,  $C_{max}$  și  $T_{max}$  ale lenacapavirului au fost comparabile după administrarea unei mese cu conținut scăzut de grăsimi (~400 kcal, 25% grăsimi) sau cu conținut ridicat de grăsimi (~1 000 kcal, 50% grăsimi) comparativ cu condițiile de repaus alimentar. Lenacapavirul poate fi administrat pe cale orală indiferent de consumul de alimente.

#### *Parametrii farmacocinetici*

Estimările parametrilor farmacocinetici populaționali ai lenacapavirului după administrarea orală și subcutanată la participanții adulți și adolescenți (cu greutatea de cel puțin 35 kg) sunt prezentate în Tabelul 5. Expuneri similare sunt obținute când lenacapavirul este administrat subcutanat în abdomen sau coapse.

**Tabelul 5: Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală și subcutanată la participanții adulți și adolescenți cărora li s-a administrat Yeytuo**

| Parametru<br>Medie<br>(%CV) <sup>a,b</sup> | Ziua 1 până la finalul Săptămânii 26 | Stare de echilibru |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| ASC <sub>tau</sub><br>(h•ng/ml)            | 188 112 (41,0)                       | 257 332 (38,7)     |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)                | 73,8 (55,6)                          | 82,5 (48,4)        |
| C <sub>trough</sub><br>(ng/ml)             | 27,0 (58,3)                          | 37,0 (60,7)        |

CV = coeficient de variație

a Expuneri simulate utilizând analiza farmacocinetică populațională.

b Concentrațiile plasmatice medii de lenacapavir au atins coeficientul de inhibiție (IQ) 4 (IQ4; de 4 ori mai mare decât concentrația eficientă de 95% ajustată în funcție de proteine *in vitro*), asociate cu o activitate antivirală semnificativă până în Ziua 2 a etapei obligatorii de administrare a dozelor inițiale necesare, și s-au menținut la valori peste IQ4 pe durata intervalului de administrare de 26 de săptămâni.

### Distribuție

Volumul de distribuție al lenacapavirului în starea de echilibru a fost de 1 657 de litri, conform analizei farmacocinetice populaționale. Lenacapavirul se leagă în grad înalt de proteinele plasmatice (99,8%).

### Metabolizare

În urma administrării unei doze intravenoase unice de lenacapavir marcat radioactiv la subiecți sănătoși, 76% din radioactivitatea totală a fost recuperată din materii fecale și < 1% din urină. Lenacapavir nemodificat a fost forma predominantă în plasmă (69%) și în materii fecale (33%). Metabolismul a jucat un rol mai redus în eliminarea lenacapavirului. Lenacapavirul a fost metabolizat prin oxidare, N-dealchilare, hidrogenare, hidroliza amidelor, glucuronidare, conjugare cu hexoză, conjugare cu pentoză și conjugare cu glutatoină; în principal prin CYP3A și UGT1A1. Niciun metabolit circulant necombinat nu a reprezentat > 10% din expunerea plasmatică la medicament.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire median după administrarea pe cale orală și subcutanată a variat între 10 și 12 zile și, respectiv, între 8 și 12 săptămâni. Clearance-ul sistemic al lenacapavirului a fost de 3,4 l/h, conform analizei farmacocinetice populaționale.

### Liniaritate/Non-liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală a unei doze unice sunt neliniari și mai puțin proporționali cu doza în intervalul de doze de la 50 la 1 800 mg.

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după injectarea subcutanată a unei doze unice (309 mg/ml) este proporțională cu doza în intervalul de doze de la 309 la 927 mg.

### Alte grupe speciale de pacienți

#### *Vârstă, sex, identitate de gen, rasă, etnie și greutate*

Analiza farmacocinetică populațională folosind date din studiile efectuate la adulți, inclusiv un număr limitat de participanți vârstnici (n = 19, ≥ 65 până la 78 de ani), și adolescenți cu o greutate de cel puțin 35 kg nu a identificat niciun fel de diferențe relevante din punct de vedere clinic în expunerea la lenacapavir din cauza vârstei, sexului atribuit la naștere, identității de gen, rasei, etniei sau greutății.

#### *Insuficiență hepatică*

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 300 mg de lenacapavir au fost evaluați într-un studiu de fază 1 dedicat participanților cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Expunerile medii la lenacapavir (total și nelegat) au fost de 1,47 până la 2,84 ori și de 2,61 până la 5,03 ori mai mari pentru  $ASC_{inf}$  și, respectiv,  $C_{max}$ , la persoanele cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh), comparativ cu participanții cu funcție hepatică normală. Cu toate acestea, această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic pe baza răspunsului la expunerea la lenacapavir. Nu au fost studiate parametrii farmacocinetici la persoanele cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență renală*

Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 300 mg au fost evaluați într-un studiu dedicat la participanți cu insuficiență renală severă (clearance-ul estimat al creatininei  $\geq 15$  și  $< 30$  ml/minut). Expunerea la lenacapavir a fost crescută (84% și, respectiv, 162% pentru  $ASC_{inf}$  și, respectiv,  $C_{max}$ ) la participanții cu insuficiență renală severă, comparativ cu participanții cu funcție renală normală; cu toate acestea, creșterea nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic. Parametrii farmacocinetici ai lenacapavirului nu au fost studiați la persoanele cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv la cei aflați pe dializă (vezi pct. 4.2). Deoarece lenacapavirul se leagă de proteine în proporție de aproximativ 99,8%, nu este de așteptat ca dializa să modifice expunerea la lenacapavir.

#### *Sarcina*

Nu s-au observat modificări relevante clinic ale expunerii la lenacapavir pe durata sarcinii și postpartum, comparativ cu expunerea la lenacapavir a participantelor care nu erau gravide.

#### *Alăptarea*

Raportul median (Q1, Q3) dintre concentrația de lenacapavir din laptele matern uman și din plasma maternă la participantele ( $n = 102$  perechi corespondente) cărora li s-a administrat Yeytuo a fost de 0,52 (0,38; 0,77). Concentrația plasmatică mediană (Q1, Q3) la sugari ( $n = 98$ ) a fost de 1,63 ng/ml (0,87; 2,85), comparativ cu concentrația plasmatică mediană (Q1, Q3) corespondentă ( $n = 96$ ) de 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Raportul plasmatic median (Q1, Q3) sugar-mamă al lenacapavirului la sugari ( $n = 98$  de perechi corespondente) care au fost alăptați de participanți cărora li s-a administrat Yeytuo a fost de 0,02 (0,01; 0,05).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Lenacapavir nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate.

Lenacapavirul nu a prezentat efecte carcinogene într-un studiu cu durata de 6 luni efectuat la șoareci transgenici rasH2 la doze de până la 300 mg/kg/doză o dată la 13 săptămâni, ceea ce a dus la expuneri de aproximativ 88 de ori mai mari decât expunerea la om la doza recomandată pentru uz uman (DRO).

Într-un studiu privind carcinogenitatea cu durata de 2 ani efectuat la șobolani, sarcomul primar subcutanat indus de tratamentul cu lenacapavir, asociat cu fibroză și inflamație a fost prezent la locul injectării la animalele cărora li s-a administrat o doză de 927 mg/kg, la interval de 13 săptămâni. 11/110 animale au prezentat sarcom la doza mare în cazul în care fiecare animal a avut până la 16 locuri de injectare – corespunzând unei incidențe  $< 1\%$  din locurile de injectare totale la toate animalele la doza mare. Concentrațiile de medicament din acumularea de la nivelul locurilor de injectare sunt greu de determinat, însă, administrată sistemic, doza de 927 mg/kg corespunde unei valori de 44 de ori mai mare decât expunerea la om la DRO. În ceea ce privește valoarea dozei la care nu se observă efecte adverse (NOAEL), doza de 309 mg/kg corespunde unei valori de 25 de ori mai mare decât expunerea la om la DRO. Șobolanii sunt predispuși la formarea de sarcoame la locul



injecțiilor subcutanate, dar nu se poate exclude o relevanță clinică, dacă se ia în calcul durata îndelungată a depozitului de medicament la om. Nu a existat niciun neoplasm asociat cu expunerea sistemică la lenacapavir la orice doză.

La descendenții femelelor de șobolan și iepure tratate cu lenacapavir în timpul gestației, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere toxicologic asupra criteriilor finale de evaluare a dezvoltării.

Fertilitatea masculină și feminină la șobolan nu a fost afectată de expunerile la lenacapavir de până la 9 ori (la masculi) și 6 ori (la femele) mai mari decât expunerea la DRO. Dezvoltarea embriofetală la șobolani și iepuri nu a fost afectată la expuneri de până la 20 și respectiv 159 de ori mai mari decât expunerea la om, la DRO. Dezvoltarea pre și postnatală la șobolani nu a fost afectată la expuneri de până la 6 ori mai mari decât expunerea la om, la DRO.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Manitol (E421)  
Celuloză microcristalină (E460)  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Copovidonă  
Stearat de magneziu (E572)  
Poloxamer

#### Film

Alcool polivinilic (E1203)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talc (E553b)  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid negru de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Yeytuo comprimate sunt ambalate într-un flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), care conține o spirală din poliester și un desicant cu silicagel. Fiecare flacon este închis cu un capac alb, cu filet continuu, din polipropilenă, cu sistem de siguranță împotriva accesului copiilor, prevăzut cu o membrană cu suprafață din aluminiu, sigilată prin inducție. Un ambalaj conține 4 comprimate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/1976/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE (SOLUȚIE INJECTABILĂ)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Yeytuo 464 mg soluție injectabilă  
lenacapavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon cu doză unică conține lenacapavir sodic echivalent cu lenacapavir 463,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

De asemenea, conține macrogol (E1521) și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă  
2 flacoane cu doză unică  
2 ace pentru extragere  
2 seringi  
2 ace pentru injecție

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare subcutanată

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/1976/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI (SOLUȚIE INJECTABILĂ)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Yeytuo 464 mg soluție injectabilă  
lenacapavir  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CARD CU INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE EXCLUSIV PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII (SOLUȚIE INJECTABILĂ)

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yeytuo 464 mg soluție injectabilă  
lenacapavir

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

463,5 mg/1,5 ml

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Numai pentru profesioniștii din domeniul sănătății  
**INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**FLACON x 2**



**SERINGĂ x 2**



**18G, 40 mm AC PENTRU EXTRAGERE x 2**



**22G, 13 mm AC PENTRU INECȚIE x 2**



**NOTĂ:** toate componentele sunt de unică folosință

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

##### ATENȚIE!

- Sunt necesare **DOUĂ** inecții a câte 1,5 ml pentru a completa doza
- Acul de calibru 18G este destinat **exclusiv extragerii**

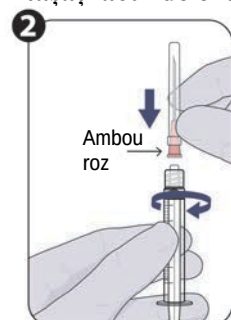
##### Asigurați-vă că:

- Flaconul și seringă preparată conțin o **soluție de culoare galben spre maro fără particule**
- Conținutul **nu este modificat**
- Medicamentul **nu este expirat**

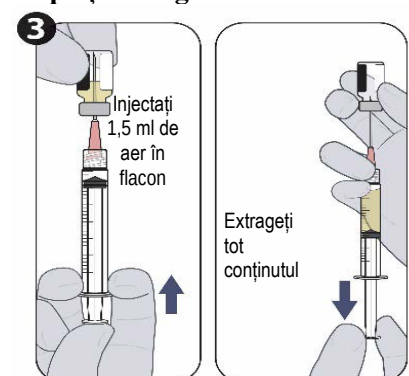
## Pregătiți flaconul



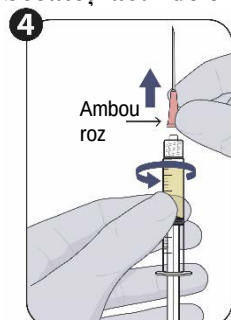
## Atașați acul de extragere de 18G la seringă



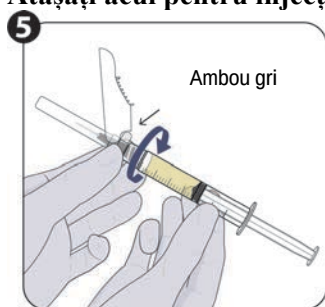
## Umpleți seringă



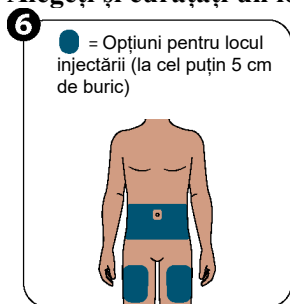
## Scoateți acul de extragere de 18G de pe seringă



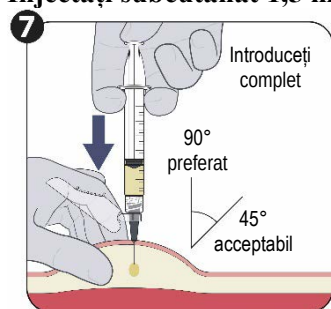
**Atașați acul pentru injecție de 22G la seringă, eliminați bulele de aer și umpleți cu 1,5 ml**



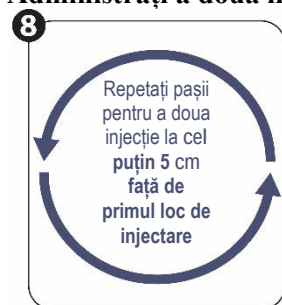
**Alegeți și curățați un loc de injectare**



**Injectați subcutanat 1,5 ml de Yeytuo**



**Administrați a doua injecție**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETAREA FLACONULUI ȘI A AMBALAJULUI SECUNDAR (COMPRIMAT FILMAT)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

**Yeytuo** 300 mg comprimate filmate  
lenacapavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat **filmă**t conține lenacapavir sodic echivalent cu lenacapavir 300 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**Comprimate filmate**

4 comprimate **filmate**

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/1976/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Yeytuo [numai ambalajul secundar]

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic [numai ambalajul secundar]

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN  
[Numai ambalajul secundar]

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Yeytuo 464 mg soluție injectabilă lenacapavir

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Yeytuo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Yeytuo
3. Cum se administrează Yeytuo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Yeytuo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Yeytuo și pentru ce se utilizează

Yeytuo conține substanța activă lenacapavir. Este un medicament antiretroviral cu acțiune de lungă durată cunoscut sub numele de inhibitor al capsidei. Lenacapavirul, substanța activă din Yeytuo, se leagă de proteinele de pe stratul exterior al virusului HIV-1, reducând capacitatea virusului de a se multiplica și răspândi.

Yeytuo] este utilizat pentru a ajuta la **prevenirea infecției cu HIV-1 la adulți și adolescenți** cu o greutate de cel puțin 35 kg care prezintă un risc crescut de a contracta HIV-1. Aceasta se numește *profilaxie pre-expunere (PrEP)*. Medicamentul trebuie utilizat în combinație cu practicile privind creșterea siguranței actului sexual.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Yeytuo

##### Nu primiți Yeytuo

- Dacă sunteți **alergic** la lenacapavir sau la oricare dintre celelalte ingrediente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă **nu știți dacă aveți HIV. Trebuie să vă testați** pentru a vă asigura că nu aveți deja HIV, înainte de a începe tratamentul cu Yeytuo. Yeytuo poate preveni infecția cu HIV numai dacă nu ați contractat-o deja.
- Dacă luați oricare din aceste medicamente:
  - **rifampicină**, utilizată pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza
  - **carbamazepină, fenitoină**, utilizate pentru prevenirea convulsiilor
  - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății

→ **Nu primiți Yeytuo și spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă credeți că oricare dintre aceste lucruri este valabil în cazul dumneavoastră.



## Atenționări și precauții

- **Simpla administrare de Yeytuo nu vă poate împiedica să vă infectați cu HIV. Luați măsuri suplimentare pentru a preveni infecția cu HIV în timp ce primiți Yeytuo**
  - Protejați-vă întotdeauna în timpul sexului. Folosiți prezervative pentru a reduce contactul cu lichidul seminal, fluidele vaginale sau sângele.
  - Nu folosiți la comun și nu reutilizați acele sau alte echipamente de injectare sau de administrare a medicamentelor.
  - Faceți teste pentru alte infecții cu transmitere sexuală, precum sifilisul și gonoreea. Aceste infecții facilitează infectarea cu HIV.
- **Faceți testul pentru HIV** când vă spune medicul sau asistenta medicală. Trebuie să vă testați înainte de a începe tratamentul cu Yeytuo și înainte de fiecare injecție pentru a vă asigura că rămâneți negativ pentru HIV în timp ce primiți acest medicament.
- **Respectați toate programările** pentru administrarea la timp a injecțiilor Yeytuo. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă intenționați să întrerupeți injecțiile: oprirea poate crește riscul de a contracta HIV. Dacă opriți tratamentul sau dacă nu vă prezentați la vizite programate pentru administrarea injecțiilor, poate fi necesar să luați alte medicamente sau să luați măsuri de precauție pentru a reduce riscul de a contracta HIV și, eventual, de a dezvolta o rezistență virală.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă credeți că v-ați infectat cu HIV. Este posibil ca aceștia să dorească să facă mai multe analize pentru a se asigura că nu aveți HIV.
- Dacă aveți simptome asemănătoare gripei, poate însemna că ați fost infectat recent cu HIV. Următoarele pot fi semne ale infectării cu HIV:
  - oboseală
  - febră
  - dureri articulare sau musculare
  - dureri de cap
  - vărsături sau diaree
  - erupții trecătoare pe piele
  - transpirații pe timpul nopții
  - ganglioni limfatici măriți la nivelul gâtului sau în zona inghinală

→ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale despre orice simptome asemănătoare gripei**, fie în luna dinaintea începerii tratamentului Yeytuo, fie în orice moment în care vi se administrează Yeytuo.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă mai aveți și alte întrebări despre cum puteți preveni infectarea cu HIV.

- **Injecția Yeytuo este un medicament cu acțiune prelungită**  
Dacă opriți injecțiile cu **Yeytuo**, lenacapavirul (substanța activă din **Yeytuo**) poate rămâne în organismul dumneavoastră timp de un an sau mai mult de la data ultimei injecții, dar cantitatea din organism poate fi prea mică pentru a vă proteja de infectarea cu HIV.
- **Reacții la locul de injectare al Yeytuo.**  
→ O masă întărită sau o umflătură întărită poate apărea la locul de injectare. În anumite cazuri, asemenea umflături au persistat mai mult de un an și este posibil să nu dispară. Dacă nu a dispărut până la data următoarei injecții, semnalați acest lucru medicului dumneavoastră. Pentru mai multe informații, vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile*.

## Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament persoanelor cu o greutate mai mică de 35 kg, deoarece acesta nu a fost studiat la aceste persoane.

## Yeytuo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Yeytuo poate interacționa cu alte medicamente. Acest lucru poate împiedica Yeytuo sau alte medicamente administrate să acționeze corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

### Medicamente care nu trebuie luate niciodată împreună cu Yeytuo:

- **rifampicină**, utilizată pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza
- **carbamazepină, fenitoină**, utilizate pentru prevenirea convulsiilor
- **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății

→ Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, **nu primiți o injecție cu Yeytuo și spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

### Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în special dacă luați:

- medicamente utilizate pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza, care conțin:
  - rifabutină sau rifapentină
- anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei și pentru prevenirea convulsiilor, care conțin:
  - oxcarbazepină sau fenobarbital
- medicamente utilizate pentru tratarea migrenei, care conțin:
  - dihidroergotamină sau ergotamină
- medicamente utilizate pentru tratarea impotenței și a hipertensiunii pulmonare, care conțin:
  - sildenafil sau tadalafil
- medicamente utilizate pentru tratarea impotenței, care conțin:
  - vardenafil
- corticosteroizi (cunoscuți și ca „steroizi”) luați pe gură sau administrați prin injecție, utilizați pentru tratarea alergiilor, bolilor inflamatorii intestinale și a altor boli care implică inflamație în corpul dumneavoastră, care conțin:
  - dexametazonă sau hidrocortizon/cortizon
- medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului, care conțin:
  - lovastatină sau simvastatină
- antiaritmice utilizate pentru tratarea problemelor cardiace, care conțin:
  - digoxin
- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să dormiți, care conțin:
  - midazolam sau triazolam.
- anticoagulante utilizate pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge, care conțin:
  - rivaroxaban, dabigatran sau edoxaban

→ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre aceste medicamente** sau dacă începeți să luați oricare dintre aceste medicamente în timp ce primiți Yeytuo. Nu întrerupeți tratamentul fără să luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

**Yeytuo este un medicament cu acțiune prelungită.** Dacă, după ce ați discutat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală, decideți să încetați să mai luați acest medicament, ar trebui să știți că niveluri scăzute de lenacapavir pot rămâne în organismul dumneavoastră timp de multe luni

după ultima injecție. Unele medicamente pot fi influențate de aceste niveluri scăzute de lenacapavir din organismul dumneavoastră dacă le luați în decurs de 9 luni de la ultima injecție Yeytuo. Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă aceste medicamente sunt sigure pentru dumneavoastră după ce încetați să mai luați Yeytuo.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului, asistentei medicale sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu este de așteptat ca Yeytuo să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Yeytuo conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per injecție, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum se administrează Yeytuo**

**Trebuie să aveți rezultat negativ la testul HIV** înainte de a începe tratamentul cu Yeytuo și înainte de fiecare injecție.

Veți lua comprimatele pe cale orală, iar medicul sau asistenta medicală vă va administra injecții sub piele (subcutanat) când veți începe tratamentul cu Yeytuo. După aceea, vi se vor administra injecții la fiecare 6 luni.

#### **Ziua 1:**

- **Două comprimate** luate pe cale orală. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente.
- **Două injecții** administrate de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală. Cele două injecții vor fi administrate în același timp, la o distanță de cel puțin 5 centimetri una față de cealaltă, și pot fi administrate în abdomen (burtă) sau coapsă.

#### **Ziua 2:**

- **Două comprimate** luate pe cale orală, ca mai sus.

#### **La fiecare 6 luni:**

- **Două injecții** administrate de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală, ca mai sus.

Dacă aveți dificultăți în a înghiți comprimatul întreg, îl puteți împărți în jumătăți. Luați ambele jumătăți ale comprimatului una după alta, pentru a obține doza completă. Nu păstrați a doua jumătate de comprimat.

Este important să **vă prezentați la întâlnirile planificate la fiecare 6 luni (26 de săptămâni)** pentru a primi injecțiile cu Yeytuo. Acest lucru va continua să vă ajute să vă protejați împotriva infectării cu HIV.

- Programați-vă vizita contactând medicul sau asistenta medicală pentru a vă asigura că veți primi următoarele injecții la timp.
- Trebuie să primiți următoarele injecții în termen de 28 de săptămâni de la ultima injecție.

## **Dacă vi se administrează prea multă injecție Yeytuo**

Medicul dumneavoastră sau o asistentă vă va administra acest medicament, așa că este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Dacă sunteți îngrijorat(ă), spuneți medicului sau unei asistente medicale.

## **Dacă nu vă prezentați la o vizită pentru a vi se administra injecțiile Yeytuo**

- Dacă credeți că nu vă veți putea prezenta la o programare pentru injecții, contactați-vă medicul sau o asistentă medicală cât mai curând posibil pentru a discuta despre opțiuni. Dacă trebuie să amânați o vizită programată pentru injecții, există opțiunea de a lua temporar comprimate de Yeytuo.
- **Utilizarea comprimatelor Yeytuo în cazul în care trebuie să amânați o programare pentru administrarea injecțiilor**
  - **Luați câte un comprimat pe cale orală la fiecare 7 zile până la reluarea injecțiilor.** Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.
  - Este important să continuați să luați Yeytuo așa cum vă recomandă medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

Dacă omiteți să luați comprimatele sau dacă le vomitați, citiți prospectul medicamentului Yeytuo comprimate pentru a afla ce trebuie să faceți.

## **Nu opriți administrarea injecțiilor Yeytuo fără a discuta cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală**

Continuați să primiți injecțiile Yeytuo atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Nu opriți administrarea decât dacă medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă recomandă acest lucru. Omiterea administrării injecțiilor sau comprimatelor Yeytuo crește riscul de a contracta HIV.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Reacții adverse foarte frecvente**

*(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)*

- **Reacții la locul de injectare a Yeytuo**  
Simptomele pot include:
  - o masă întărită sau o umflătură întărită, la locul de injectare, care necesită o perioadă mai lungă de timp să dispară decât alte reacții sau care este posibil să nu dispară
  - durere și disconfort
  - reacție inflamatorie, cum sunt înroșirea, mâncărimea și umflarea
  - rană deschisă pe piele

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.**

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Yeytuo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Yeytuo

Substanța activă este lenacapavir. Fiecare flacon de unică folosință conține lenacapavir 463,5 mg.

Celelalte ingrediente sunt

Macrogol (E1521), apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Yeytuo și conținutul ambalajului

Soluția injectabilă Yeytuo (injecția) este o soluție injectabilă limpede, de culoare galben spre maro, fără particule vizibile. Yeytuo se prezintă în două flacoane din sticlă, fiecare conținând 1,5 ml de soluție injectabilă. Aceste flacoane sunt incluse într-un kit de injecție care conține, de asemenea, 2 ace pentru extragere (pentru a-i permite medicului dumneavoastră sau unei asistente să extragă Yeytuo din flacon), 2 seringi de unică folosință și 2 ace pentru injecție.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel.: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel.: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății**

### **Instrucțiuni de utilizare - Yeytuo 464 mg soluție injectabilă**

Fiecare ambalaj conține

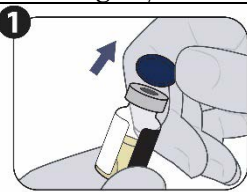
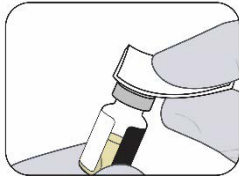
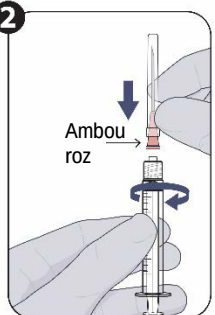
|                                        |                                                                                    |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 x flacoane                           |   |
| 2 x seringi                            |  |
| 2 x ace pentru extragere de 18G, 40 mm |   |
| 2 x ace pentru injecție de 22G, 13 mm  |   |

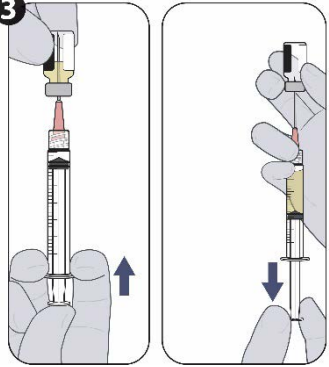
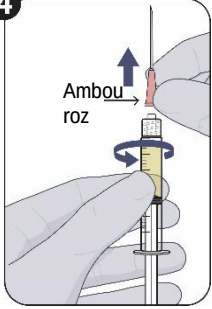
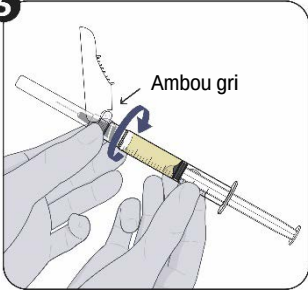
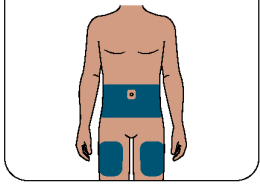
Toate componentele sunt de unică folosință.

O doză completă necesită **două injecții de 1,5 ml**. Acul de calibru 18G este destinat **exclusiv extragerii**.

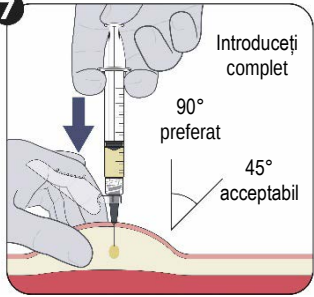
#### **Asigurați-vă că:**

- Flaconul conține o **soluție de culoare galben spre maro fără particule**
- Conținutul **nu este modificat**
- Medicamentul **nu este expirat**

| <b>1. Pregătiți flaconul</b>                                                                                                                                               |                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <br> | Scoateți capacul.                                   |
|                                                                                                                                                                            | Curățați dopul flaconului cu un șervețel cu alcool. |
| <b>2. Atașați acul de extragere de 18G la seringă</b>                                                                                                                      |                                                     |
|                                                                                         |                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>3. Umpleți seringă</b></p>                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Injectați 1,5 ml de aer în flacon.</li> <li>• Extrageți tot conținutul.</li> </ul> |
| <p><b>4. Scoateți acul de extragere de 18G de pe seringă</b></p>                                                                             |                                                                                                                             |
| <p><b>5. Asamblați acul pentru injecție de 22G la seringă, eliminați bulele de aer și umpleți cu 1,5 ml</b></p>                            |                                                                                                                             |
| <p><b>6. Alegeți și curățați un loc de injectare</b></p> <p><b>6</b> ● = Opțiuni pentru locul injectării (la cel puțin 5 cm de buric)</p>  | <p>Opțiuni pentru locul injectării (la cel puțin 5 cm de buric)</p>                                                         |



|                                                                                                                                                                                                  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>7.     Injectați subcutanat 1,5 ml de Yeytuo</b>                                                                                                                                              |  |
| <p><b>7</b></p>  <p>Introduceți complet</p> <p>90° preferat</p> <p>45° acceptabil</p>                           |  |
| <b>8.     Administrați a doua injecție</b>                                                                                                                                                       |  |
| <p><b>8</b></p>  <p>Repetati pașii pentru a doua injecție la cel puțin 5 cm față de primul loc de injectare</p> |  |

## Prospect: Informații pentru pacient

### Yeytuo 300 mg comprimate filmate lenacapavir

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Yeytuo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Yeytuo
3. Cum să luați Yeytuo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Yeytuo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Yeytuo și pentru ce se utilizează

Yeytuo conține substanța activă lenacapavir. Este un medicament antiretroviral cu acțiune de lungă durată cunoscut sub numele de inhibitor al capsidei. Lenacapavirul, substanța activă din Yeytuo, se leagă de proteinele de pe stratul exterior al virusului HIV-1, perturbând capacitatea virusului de a se multiplica și răspândi.

Yeytuo este utilizat pentru a ajuta la **prevenirea infecției cu HIV-1 la adulți și adolescenți** cu o greutate de cel puțin 35 kg care prezintă un risc crescut de a contracta HIV-1. Aceasta se numește *profilaxie pre-expunere (PrEP)*. Medicamentul trebuie utilizat în combinație cu practici sexuale mai sigure.

Medicul dumneavoastră vă va recomanda să luați comprimatele Yeytuo când vi se administrează injecțiile cu Yeytuo pentru prima dată.

Dacă vi se administrează injecții cu Yeytuo, dar intenționați să omiteți injecțiile Yeytuo programate, puteți lua în schimb Yeytuo comprimate până când veți putea primi din nou injecțiile (vezi pct. 3).

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Yeytuo

##### Nu luați Yeytuo

- Dacă sunteți **alergic** la lenacapavir sau la oricare dintre celelalte ingrediente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă **nu știți dacă aveți HIV**. Trebuie să vă testați pentru a vă asigura că nu aveți deja HIV, înainte de a începe tratamentul cu Yeytuo. Yeytuo poate preveni infecția cu HIV numai dacă nu ați contractat-o deja.

- Dacă luați oricare din aceste medicamente:
  - **rifampicină, utilizată pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza**
  - **carbamazepină, fenitoină**, utilizate pentru prevenirea convulsiilor
  - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății

→ **Nu luați Yeytuo și spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă credeți că oricare dintre aceste lucruri este valabil în cazul dumneavoastră.

### Atenționări și precauții

- **Simpla administrare de Yeytuo nu vă poate împiedica să vă infectați cu HIV. Luați măsuri suplimentare pentru a preveni infecția cu HIV în timp ce primiți Yeytuo.**
  - Protejați-vă întotdeauna în timpul sexului. Folosiți prezervative pentru a reduce contactul cu lichidul seminal, fluidele vaginale sau sângele.
  - Nu folosiți la comun și nu reutilizați acele sau alte echipamente de injectare sau de administrare a medicamentelor.
  - Faceți teste pentru alte infecții cu transmitere sexuală, precum sifilisul și gonoreea. Aceste infecții facilitează infectarea cu HIV.
- **Faceți testul pentru HIV** când vă spune medicul sau asistenta medicală. Trebuie să vă testați înainte de a începe tratamentul cu Yeytuo și înainte de fiecare injecție pentru a vă asigura că rămâneți negativ pentru HIV în timp ce primiți acest medicament.
- **Respectați toate programările** pentru administrarea la timp a injecțiilor Yeytuo. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă intenționați să întrerupeți injecțiile: oprirea poate crește riscul de a contracta HIV. Dacă opriți tratamentul sau dacă nu vă prezentați la vizitele programate pentru administrarea injecțiilor, poate fi necesar să luați alte medicamente sau să luați alte măsuri de precauție pentru a reduce riscul de a contracta HIV și, eventual, de a dezvolta rezistență virală.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă credeți că ați fost infectat cu HIV. Este posibil ca aceștia să dorească să facă mai multe analize pentru a se asigura că nu aveți HIV.
- Dacă aveți simptome asemănătoare gripei, poate însemna că ați fost infectat recent cu HIV. Următoarele pot fi semne ale infectării cu HIV:
  - oboseală
  - febră
  - dureri articulare sau musculare
  - dureri de cap
  - vărsături sau diaree
  - erupții cutanate
  - transpirații pe timpul nopții
  - ganglioni limfatici măriți la nivelul gâtului sau în zona inghinală

→ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale despre orice simptome asemănătoare gripei**, fie în luna dinaintea începerii tratamentului Yeytuo, fie în orice moment în care vi se administrează Yeytuo

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă mai aveți și alte întrebări despre cum puteți preveni infectarea cu HIV.

### Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament persoanelor cu o greutate mai mică de 35 kg, deoarece acesta nu a fost studiat la aceste persoane.

## Yeytuo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Yeytuo poate interacționa cu alte medicamente. Acest lucru poate împiedica Yeytuo sau alte medicamente administrate să acționeze corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

### Medicamente care nu trebuie luate niciodată împreună cu Yeytuo:

- **rifampicină**, utilizată pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza
- **carbamazepină, fenitoină**, utilizate pentru prevenirea convulsiilor
- **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății

→ Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, **nu luați Yeytuo și spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

### Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în special dacă luați:

- medicamente utilizate pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza, care conțin:
  - rifabutină sau rifapentină
- anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei și pentru prevenirea convulsiilor, care conțin:
  - oxcarbazepină sau fenobarbital
- medicamente utilizate pentru tratarea migrenei, care conțin:
  - dihidroergotamină sau ergotamină
- medicamente utilizate pentru tratarea impotenței și a hipertensiunii pulmonare, care conțin:
  - sildenafil sau tadalafil
- medicamente utilizate pentru tratarea impotenței, care conțin:
  - vardenafil
- corticosteroizi (cunoscuți și ca „steroizi”) luați pe gură sau administrați prin injecție, utilizați pentru tratarea alergiilor, bolilor inflamatorii intestinale și a altor boli care implică inflamație în corpul dumneavoastră, care conțin:
  - dexametazonă sau hidrocortizon/cortizon
- medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului, care conțin:
  - lovastatină sau simvastatină
- antiaritmice utilizate pentru tratarea problemelor cardiace, care conțin:
  - digoxin
- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să dormiți, care conțin:
  - midazolam sau triazolam.
- anticoagulante utilizate pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge, care conțin:
  - rivaroxaban, dabigatran sau edoxaban

→ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre aceste medicamente** sau dacă începeți să luați oricare dintre aceste medicamente în timp ce primiți Yeytuo. Nu întrerupeți tratamentul fără să luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

## Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului, asistentei medicale sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu este de așteptat ca Yeytuo să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Yeytuo conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Yeytuo**

**Trebuie să aveți rezultat negativ la testul HIV** înainte de a începe tratamentul cu Yeytuo și înainte de fiecare injecție.

Veți lua comprimatele pe cale orală, iar medicul sau asistenta medicală vă va administra injecții sub piele (subcutanat) când veți începe tratamentul cu Yeytuo. După aceea vi se vor administra injecții la fiecare 6 luni.

#### **Ziua 1:**

- **Două comprimate** luate pe cale orală. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente.
- **Două injecții** administrate de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală. Cele două injecții vor fi administrate în același timp, la o distanță de cel puțin 5 centimetri una față de cealaltă, și pot fi administrate în abdomen (burtă) sau coapsă.

#### **Ziua 2:**

- **Două comprimate** luate pe cale orală, ca mai sus.

#### **La fiecare 6 luni:**

- **Două injecții** administrate de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală, ca mai sus.

Dacă aveți dificultăți în a înghiți comprimatul întreg, îl puteți împărți în jumătăți. Luați ambele jumătăți ale comprimatului una după alta, pentru a obține doza completă. Nu păstrați a doua jumătate de comprimat.

Este important să **participați la întâlnirile planificate la fiecare 6 luni (26 de săptămâni)** pentru a primi injecțiile Yeytuo. Acest lucru va continua să vă ajute să vă protejați împotriva infectării cu HIV.

- Programați-vă vizita contactând medicul sau asistenta medicală pentru a vă asigura că veți primi următoarele injecții la timp.
- Trebuie să primiți următoarele injecții în termen de 28 de săptămâni de la ultima injecție.

### **Dacă luați mai mult Yeytuo decât trebuie**

Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului pentru recomandări. Dacă luați din greșală mai mult decât doza recomandată de Yeytuo, puteți prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4, Reacții adverse posibile).

**Este important să nu omiteți nicio doză de Yeytuo comprimate.**

**Dacă uitați să vă luați comprimatele**, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

**Dacă prezentați vărsături** în decurs de 3 ore după ce ați luat comprimatele Yeytuo, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale și luați alte două comprimate. Dacă prezentați vărsături după mai mult de 3 ore după ce ați luat Yeytuo nu trebuie să luați alte comprimate până la următoarele comprimate programate sau până la următoarea injecție programată.

#### **Dacă nu vă prezentați la o vizită pentru a vi se administra injecțiile Yeytuo**

- Dacă credeți că nu vă veți putea prezenta la o programare pentru injecții, contactați-vă medicul sau o asistentă medicală cât mai curând posibil pentru a discuta despre opțiuni. Dacă trebuie să omiteți o vizită programată pentru injecții, există opțiunea de a lua temporar comprimatele de Yeytuo.
- **Utilizarea comprimatelor de Yeytuo în cazul în care trebuie să omiteți o programare pentru administrarea injecțiilor**
  - **Luați câte un comprimat pe cale orală la fiecare 7 zile până la reluarea injecțiilor.** Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.
  - Este important să continuați să luați Yeytuo așa cum vă recomandă medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

#### **Nu încetați să luați Yeytuo fără a discuta cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.**

Luați Yeytuo atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu opriți administrarea decât dacă medicul vă recomandă acest lucru. Omiterea administrării injecțiilor sau comprimatelor Yeytuo crește riscul de a contracta HIV.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.**

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Yeytuo**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta cutiei și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Yeytuo

Substanța activă este lenacapavir. Fiecare comprimat conține lenacapavir sodic, echivalent cu lenacapavir 300 mg.

Celelalte ingrediente sunt

#### *Nucleul comprimatului*

Manitol (E421), celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică (E468), copovidonă, stearat de magneziu (E572), poloxamer (vezi pct. 2, *Yeytuo conține sodiu*).

#### *Film*

Alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172), oxid roșu de fer (E172).

### Cum arată Yeytuo și conținutul ambalajului

Yeytuo comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare bej, în formă de capsulă, având „GSI” gravat pe o parte și „62L” pe cealaltă parte. Yeytuo este furnizat într-un flacon cu 4 comprimate. Fiecare flacon conține un silicagel desicant care trebuie păstrat în flacon pentru a proteja comprimatele. Gelul de siliciu desicant este ambalat separat și nu trebuie înghițit.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.



#### **ANEXA IV**

### **CONCLUZII PRIVIND CEREREA PENTRU PROTECȚIA PENTRU PUNEREA PE PIAȚĂ PE O PERIOADĂ DE UN AN, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE**

### **Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:**

- **protecția pentru punerea pe piață pe o perioadă de un an**

CHMP a evaluat datele depuse spre examinare de către deținătorul autorizației de punere pe piață, luând în considerare dispozițiile articolului 14 alineatul (11) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și consideră că noua indicație terapeutică aduce un beneficiu clinic semnificativ comparativ cu cele existente, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.