

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Yeytuo 464 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena enoodmerna viala vsebuje natrijev lenakapavirat, ki ustreza količini 463,5 mg lenakapavirja v 1,5 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, rumena do rjava raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Yeytuo injekcija je v kombinaciji z varnejšimi spolnimi praksami indicirano za profilakso pred izpostavljenostjo (PrEP – pre-exposure prophylaxis) za zmanjšanje tveganja za spolno pridobljeno okužbo z virusom HIV-1 pri odraslih in mladostnikih s povečanim tveganjem za okužbo s HIV-1, ki tehtajo najmanj 35 kg (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Yeytuo lahko uvede le zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z zdravljenjem za preprečevanje okužbe z virusom HIV.

Vsako injekcijo mora dati zdravstveni delavec.

Pri vsakem posamezniku je treba opraviti presejalni test za HIV-1 pred uvedbo zdravljenja z lenakapavirjem, pred vsakim naslednjim injiciranjem in dodatno, kot je klinično primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tako kombinirani test antigena/protiteles kot tudi test HIV-RNA morata biti negativna. Priporočljivo je, da zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, opravijo oba testa, čeprav bo izvid testa HIV-RNA na voljo po uvedbi zdravljenja z lenakapavirjem. Če kombinirana strategija testiranja z obema testoma ni na voljo, je treba pri testiranju upoštevati lokalne smernice.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yeytuo morajo zdravstveni delavci določiti, za katere posameznike je primeren potreben režim uvedbe zdravljenja in nadaljevalni režim aplikacije injekcij vsakih 6 mesecev, poleg tega pa morajo posameznike opozoriti na nujno upoštevanje načrtovanih obiskov za aplikacijo zdravila (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Režim odmerjanja pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo najmanj 35 kg, vključuje potrebno začetno odmerjanje (subkutane injekcije in peroralne tablete), nato pa nadaljevalno odmerjanje enkrat vsakih 6 mesecev (subkutane injekcije) (preglednica 1).

Peroralne tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Yeytuo tablete).

Preglednica 1: Režim odmerjanja za uvedbo zdravljenja z lenakapavirjem in za nadaljevanje zdravljenja

Čas	
Odmerek lenakapavirja: uvedba^a	
1. dan	927 mg subkutana injekcija (2 × 1,5 ml injekciji ^b) 600 mg peroralno (2 × 300 mg tableti)
2. dan	600 mg peroralno (2 × 300 mg tableti)
Odmerek lenakapavirja: nadaljevanje	
Vsaki 6 mesecev (26 tednov) ^c +/- 2 tedna	927 mg subkutana injekcija (2 × 1,5 ml injekciji ^b)

a Potreben je popolni začetni režim odmerjanja, vključno s subkutanimi injekcijami in peroralnimi tabletami; učinkovitost lenakapavirja je bila dokazana samo za ta režim odmerjanja.

b Dve injekciji, pri čemer je treba dati drugo injekcijo najmanj 5 centimetrov od prve injekcije (glejte Način uporabe).

c Od datuma zadnje injekcije.

Izpuščeni odmerek***Predvideni zamiki injekcij***

Če med nadaljevanjem odmerjanja predvidite, da bo načrtovana 6-mesečna injekcija zamaknjena za več kot 2 tedna, lahko uporabite tablete lenakapavirja za začasno peroralno premostitev (po potrebi do 6 mesecev), dokler ne nadaljujete z injiciranjem. S peroralno premostitvijo je treba začeti od 26 do 28 tednov od zadnje injekcije. Režim odmerjanja je 300 mg (1 tableta), ki se vzame peroralno enkrat na 7 dni. Z nadaljevalnim odmerjanjem injekcij nadaljujete 7 dni po zadnjem peroralnem odmerku (glejte preglednico 1).

Izpuščene injekcije

Če je med nadaljevalnim obdobjem od zadnje injekcije preteklo več kot 28 tednov in oseba ni vzela tablet lenakapavirja za peroralno premostitev, ponovno začnite z začetnim odmerjanjem od 1. dneva (glejte preglednico 1).

Posebne populacije***Starejši***

Odmerka lenakapavirja pri starejših posameznikih ni treba prilagoditi. O uporabi lenakapavirja pri posameznikih, starih 65 let in več, je na voljo malo podatkov (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Odmerka lenakapavirja pri posameznikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina [CrCl] ≥ 15 ml/min) ni treba prilagoditi. Lenakapavirja niso preučili pri posameznikih s končno ledvično odpovedjo (vrednost $\text{CrCl} < 15$ ml/min ali na nadomestni ledvični terapiji) (glejte poglavje 5.2), zato je treba lenakapavir pri teh posameznikih uporabljati previdno.

Jetrna okvara

Odmerka lenakapavirja pri posameznikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (razred A ali B po Child-Pughu) ni treba prilagoditi. Lenakapavirja niso preučili pri posameznikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 5.2), zato je treba lenakapavir pri teh posameznikih uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lenakapavirja pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 35 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za subkutano uporabo.

Injekcije lenakapavirja sme dati samo zdravstveni delavec, in sicer subkutano v trebuh ali stegno (dve injekciji, pri čemer je treba drugo injekcijo dati vsaj 5 centimetrov od prve injekcije) (glejte poglavje 6.6). NE dajajte intradermalno (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede priprave in dajanja glejte „Navodila za uporabo zdravila“ v navodilu za uporabo. „Navodila za uporabo zdravila“ so na voljo tudi v obliki kartice v kompletu za injiciranje.

Po injiciranju lenakapavirja nastane podkožni depo zdravila, iz katerega se lenakapavir počasi sprošča z mesta aplikacije. Pri nekaterih posameznikih lahko to povzroči nastanek vozliča na mestu injiciranja (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba pri posameznikih z neznanim statusom HIV-1 (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A, P-gp in UGT1A1, kot so:

- zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami: rifampicin
 - antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin
 - zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (*Hypericum perforatum*)
- (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Strategija preprečevanja

Zdravilo Yeytuo se uporablja samo za preprečevanje okužbe s HIV-1 pri posameznikih s potrjeno negativnim testom na HIV. Pred uvedbo zdravljenja z lenakapavirjem je treba potrditi negativni status HIV-1. Posameznike je treba ponovno testirati za HIV-1 pred vsakim naslednjim injiciranjem lenakapavirja in dodatno, kot je klinično primerno.

Če obstaja sum nedavne (< 1 mesec) izpostavljenosti HIV-1 ali če so prisotni klinični simptomi, skladni z akutno okužbo s HIV-1, je treba ponovno potrditi status HIV-1.

Zdravilo Yeytuo je treba uporabiti za preprečevanje okužbe s HIV-1 v okviru strategije za zmanjšanje tveganja za spolno prenosljivo okužbo (SPO). Ugotoviti je treba, za katere posameznike je primeren potreben režim uvedbe zdravljenja in nadaljevalni režim aplikacije injekcij vsakih 6 mesecev. Neupoštevanje potrebnega režima uvedbe in nadaljevanja zdravljenja (glejte poglavje 4.2) lahko privede do okužbe s HIV-1. Posameznikom je treba svetovati in jim pomagati pri upoštevanju režima uporabe lenakapavirja in pri uporabi drugih ukrepov za preprečevanje SPO ter jih opozoriti o nujnosti testiranja na HIV-1 in druge SPO.

Povprečne koncentracije lenakapavirja v plazmi, povezane s pomembno protivirusno aktivnostjo, so bile dosežene do 2. dne potrebnega režima uvedbe zdravljenja in so se ohranile skozi celoten 26-tedenski interval odmerjanja (glejte poglavje 5.2). Točen čas od uvedbe zdravljenja z lenakapavirjem za PrEP HIV-1 do najvišje zaščite pred okužbo s HIV-1 ni znan.

Tveganje za odpornost

Lenakapavir ni vedno učinkovit pri preprečevanju okužbe s HIV-1 (glejte poglavje 5.1). Obstaja tveganje za razvoj odpornosti na lenakapavir, v kolikor se posameznik okuži s HIV-1 pred ali med prejemanjem zdravila Yeytuo ali po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Yeytuo. Za zmanjšanje tega tveganja je treba potrditi negativen status HIV-1 pred vsakim naslednjim injiciranjem in dodatno, kot je klinično primerno. Samo zdravilo Yeytuo ne predstavlja popolnega režima zdravljenja okužbe s HIV-1, poleg tega pa so se pri nekaterih posameznikih z neodkrito okužbo s HIV-1, ki so jemali samo

zdravilo Yeytuo, pojavile mutacije. Posamezniki, pri katerih je potrjena okužba s HIV-1, morajo nemudoma začeti s popolnim režimom zdravljenja okužbe s HIV-1 za zmanjšanje tveganja za razvoj odpornosti.

Lastnosti dolgotrajnega delovanja

Rezidualne koncentracije lenakapavirja lahko dlje časa (do 12 mesecev ali dlje) ostanejo v sistemskem obtoku posameznikov.

Te koncentracije lahko vplivajo na izpostavljenost drugim zdravilom (tj. občutljivim substratom CYP3A in/ali P-gp), ki se uvedejo v roku 9 mesecev od zadnjega subkutanega odmerka lenakapavirja (glejte poglavje 4.5).

Če zdravljenje z lenakapavirjem prekinete in je nadaljevanje PrEP klinično primerno, je treba razmisliti o drugih oblikah PrEP in jih uvesti v roku 28 tednov od zadnjega injiciranja lenakapavirja.

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije na mestu injiciranja pri nepravilnem dajanju

Nepravilno dajanje (intradermalno injiciranje) je povezano z resnimi reakcijami na mestu injiciranja, vključno z nekrozo in razjedo. Injekcije zdravila Yeytuo se smejo dajati samo subkutano (glejte poglavje 4.2).

Vozliči in zatrdline na mestu injiciranja, ki počasi izzvenijo ali pa ne izzvenijo

Uporaba zdravila Yeytuo lahko povzroči lokalne reakcije na mestu injiciranja, vključno z vozliči in zatrdlinami. Zdravstveni delavec mora bolnike obvestiti, da lahko vozliči in zatrdline na mestu injiciranja izzvenijo pozneje kot druge reakcije na mestu injiciranja ali pa ne izzvenijo (glejte poglavje 4.8). Mehanizem, ki je povzročil vztrajanje vozličev na mestu injiciranja pri nekaterih posameznikih, ni popolnoma jasn, vendar bi lahko bil povezan s prisotnostjo podkožnega depoja zdravila in s tem povezanega odziva na tujek na mestu injiciranja. Reakcije na mestu injiciranja, ki ne izzvenijo, je treba klinično spremljati.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Sočasna uporaba z zdravili, ki so zmerni induktorji CYP3A in P-gp, se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki so hkrati močni zaviralci CYP3A, P-gp in UGT1A1 (tj. vseh 3 presnovnih poti), se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na injekcijo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko lenakapavirja

Lenakapavir je substrat CYP3A, P-gp in UGT1A1. Močni induktorji CYP3A, P-gp in UGT1A1 lahko močno zmanjšajo koncentracije lenakapavirja v plazmi, kar lahko povzroči zmanjšano učinkovitost lenakapavirja. Sočasna uporaba lenakapavirja z močnimi induktorji CYP3A, P-gp in UGT1A1 je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zmerni induktorji CYP3A in P-gp lahko zmanjšajo koncentracije lenakapavirja v plazmi. Sočasna uporaba lenakapavirja z zmernimi induktorji CYP3A in P-gp ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Močni zaviralci CYP3A, P-gp in UGT1A1 hkrati (tj. vseh 3 presnovnih poti), lahko močno povečajo koncentracije lenakapavirja v plazmi, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Močni zaviralci samo CYP3A4 ali močni zaviralci CYP3A4 in P-gp hkrati ne povzročijo klinično pomembnega povečanja izpostavljenosti lenakapavirju.

Učinki lenakapavirja na farmakokinetiko drugih zdravil

Lenakapavir je zmeren zaviralec CYP3A in zaviralec P-gp. Pri sočasnem dajanju lenakapavirja z občutljivim substratom CYP3A in/ali P-gp z ozkim terapevtskim indeksom je potrebna previdnost. Lenakapavir ni klinično pomemben zaviralec BCRP in ne zavira OATP.

Klinični podatki o delovanju drugih zdravil na lenakapavir so iz študij s peroralnim lenakapavirjem. Klinični podatki o medsebojnem delovanju za subkutani lenakapavir niso na voljo.

Preglednica 2: Interakcije med zdravilom Yeytuo in drugimi zdravili

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C _{max}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Yeytuo
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKROBAKTERIJAMI		
rifampicin ^{a,b} (600 mg enkrat na dan) (močan induktor CYP3A ter induktor P-gp in UGT)	lenakapavir: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Sočasno dajanje je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
rifabutin rifapentin	Interakcije niso preučili. Sočasno dajanje rifabutina ali rifapentina lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
ANTI KONVULZIVI		
karbamazepin fenitoin	Interakcije niso preučili. Sočasno dajanje karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbitala ali fenitoina z lenakapavirjem lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi.	Sočasno dajanje je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
okskarbazepin fenobarbital		Sočasno dajanje se ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Razmisliti je treba o drugih antikonvulzivih.
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcije niso preučili. Sočasno dajanje šentjanževke lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi.	Sočasno dajanje je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C _{max}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Yeytuo
PROTIRETROVIRUSNE UČINKOVINE		
atazanavir/kobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg enkrat na dan) (močan zaviralec CYP3A in zaviralec UGT1A1 in P-gp)	lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Sočasna uporaba lenakapavirja in močnih zaviralcev CYP3A, P-gp in UGT1A1 se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
efavirenz ^{b,c,d} (600 mg enkrat na dan) (zmeren induktor CYP3A in induktor P-gp)	lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Sočasno dajanje se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
kobicistat ^{b,c,d} (150 mg enkrat na dan) (močan zaviralec CYP3A in zaviralec P-gp)	lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Prilagoditev odmerka lenakapavirja ni potrebna.
darunavir/kobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg enkrat na dan) (močan zaviralec CYP3A in zaviralec ter induktor P-gp)	lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
tenofoviralfenamid ^{c,e} (25 mg) (substrat P-gp)	tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Prilagoditev odmerka tenofoviralfenamida ni potrebna.
DERIVATI ERGOTA		
dihidroergotamin ergotamin	Interakcije niso preučili. Koncentracije teh zdravil v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem povečajo.	Pri sočasnem dajanju dihidroergotamina ali ergotamina z lenakapavirjem je potrebna previdnost.
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE-5 (PDE-5)		
sildenafil tadalafil vardenafil	Interakcije niso preučili. Koncentracija zaviralcev PDE-5 v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem poveča.	Uporaba zaviralcev PDE-5 za pljučno arterijsko hipertenzijo: sočasno dajanje s tadalafilom se ne priporoča. Uporaba zaviralcev PDE-5 za erektilno disfunkcijo: Sildenafil: priporoča se začetni odmerek 25 mg. Vardenafil: največ 5 mg v 24-urnem obdobju. Tadalafil: - za uporabo po potrebi: največ 10 mg vsakih 72 ur; - za uporabo enkrat na dan: odmerek ne sme preseči 2,5 mg.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C _{max}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Yeytuo
KORTIKOSTEROIDI (sistemski)		
deksametazon hidrokortizon/kortizon	Interakcije niso preučili. Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije kortikosteroidov v plazmi povečajo. Koncentracije lenakapavirja v plazmi se lahko zmanjšajo pri sočasnem dajanju s sistemskim deksametazonom.	Sočasno dajanje lenakapavirja s kortikosteroidi, katerih izpostavljenost zaviralci CYP3A močno povečajo, lahko poveča tveganje za Cushingov sindrom in zavrtje delovanja nadledvičnih žlez. Uvedite jih z najmanjšim začetnim odmerkom, ki ga ob spremljanju varnosti previdno titirate. Pri sočasnem dajanju sistema deksametazona z lenakapavirjem je potrebna previdnost, zlasti pri dolgotrajni uporabi. Razmisliti je treba o drugih kortikosteroidih.
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA		
lovastatin simvastatin	Interakcije niso preučili. Koncentracije teh zdravil v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem povečajo.	Lovastatin in simvastatin uvedite z najmanjšim začetnim odmerkom, ki ga ob spremljanju varnosti (npr. glede miopatije) previdno titirate.
atorvastatin		Prilagoditev odmerka atorvastatina ni potrebna.
pitavastatin ^{c,e} (enkratni odmerek 2 mg; sočasno ali 3 dni po lenakapavirju) (substrat OATP)	pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka pitavastatina in rosuvastatina ni potrebna.
rosuvastatin ^{c,e} (enkratni odmerek 5 mg) (substrat BCRP in OATP)	rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	
ANTIARITMIKI		
digoksin	Interakcije niso preučili. Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije digoksina v plazmi povečajo.	Potrebna je previdnost in priporoča se spremljanje terapevtske koncentracije digoksina.
SEDATIVI/HIPNOTIKI		
midazolam ^{c,e} (enkratni odmerek 2,5 mg; peroralno; sočasno dajanje) (substrat CYP3A)	midazolam: AUC: ↑ 259 % C_{max}: ↑ 94 % 1-hidroksimidazolam^g: AUC: ↓ 24 % C_{max}: ↓ 46 %	Pri sočasnem dajanju midazolama ali triazolama z lenakapavirjem je potrebna previdnost.
midazolam ^{c,e} (enkratni odmerek 2,5 mg; peroralno; 1 dan po lenakapavirju) (substrat CYP3A)	midazolam: AUC: ↑ 308 % C_{max}: ↑ 116 % 1-hidroksimidazolam^g: AUC: ↓ 16 % C_{max}: ↓ 48 %	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C _{max}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Yeytuo
triazolam	Interakcije niso preučili. Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije triazolama v plazmi povečajo.	
ANTIKOAGULANTI		
direktni peroralni antikoagulanti (DOAC – Direct Oral Anticoagulants) rivaroksaban dabigatran edoksaban	Interakcije niso preučili. Pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem se lahko koncentracija DOAC v plazmi poveča.	Zaradi možnega tveganja krvavitve bo morda treba odmerek DOAC prilagoditi. Za več informacij o uporabi v kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A in/ali zaviralci P-gp glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za DOAC.
ANTIMIKOTIKI		
vorikonazol ^{a,b,h} (400 mg dvakrat na dan/200 mg dvakrat na dan) (močan zaviralec CYP3A)	lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka lenakapavirja ni potrebna.
itrakonazol ketokonazol	Interakcije niso preučili. Pri sočasnem dajanju z itrakonazolom ali ketokonazolom se lahko koncentracija lenakapavirja v plazmi poveča.	
ANTAGONISTI RECEPTORJA H2		
famotidin ^{a,b} (40 mg enkrat na dan, 2 uri pred lenakapavirjem)	famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka famotidina ni potrebna.
PERORALNI ALI DOLGODELUJOČI KONTRACEPTIVI		
Dolgodelujoči kontraceptivi: medroksiprogesteron acetat etonogestrel noretisteron enantat	Zbrani podatki ne kažejo klinično pomembnih sprememb pri izpostavljenosti dolgodelujočim kontraceptivom.	Prilagoditev odmerka peroralnih ali dolgodelujočih kontraceptivov ni potrebna.
Peroralni kontraceptivi: etinilestradiol progestini	Interakcije niso preučili. Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije peroralnih kontraceptivov v plazmi povečajo.	
HORMONI ZA POTRDITEV SPOLA (feminizirajoči ali maskulinizirajoči)		
estradiol testosteron	Zbrani podatki ne kažejo klinično pomembnih sprememb pri izpostavljenosti estradiolu in testosteronu.	Prilagoditev odmerka teh hormonov za potrjevanje spola ni potrebna.
antiandrogeni progestogen	Interakcije niso preučili. Koncentracije teh zdravil v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem povečajo.	

a Na tešče.

b Ta študija je bila izvedena z enkratnim odmerkom lenakapavirja 300 mg, uporabljenega peroralno.

c Po jedi.

d Ta protiretrovirusna zdravila so receptorji za referenčne encime/prenašalce in se jih ne sme dajati sočasno z lenakapavirjem za PrEP.

- e Ta študija je bila izvedena z enkratnim odmerkom lenakapavirja 600 mg, ki mu je sledil 2-dnevni polnilni režim 600 mg dvakrat na dan; z vsakim sočasno danim zdravilom so dali enkrat 600-mg odmerek lenakapavirja peroralno.
- f Tenofoviralfenamid se *in vivo* pretvori v tenofovir.
- g Glavni aktivni presnovek midazolama.
- h To študijo so izvedli z enodnevним polnilnim odmerkom vorikonazola 400 mg dvakrat na dan, ki mu je sledil vzdrževalni odmerek 200 mg dvakrat na dan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Posameznice v rodni dobi

Posameznicam v rodni dobi je treba pojasniti lastnosti dolgotrajnega delovanja injekcije lenakapavirja.

Če posameznica načrtuje zanositev, je treba pretehtati prednosti in tveganja uvedbe ali nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Yeytuo med nosečnostjo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi lenakapavirja pri nosečnicah je malo (130 izidov poroda). Stopnje neželenih izidov nosečnosti pri preizkušankah, ki so prejemale zdravilo Yeytuo, so bile podobne stopnjam, o katerih so poročali pri preizkušankah brez PrEP.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

O uporabi zdravila Yeytuo med nosečnostjo se lahko razmisli, če so pričakovane prednosti večje od morebitnega tveganja za plod.

Dojenje

Lenakapavir je prisoten v materinem mleku. Pri dojenčkih, ki so jih dojile posameznice, ki so zanosile med prejetjem zdravila Yeytuo, so zaznali nizke ravni lenakapavirja (glejte poglavje 5.2). Podatki o učinkih lenakapavirja na dojene novorojenčke/otroke so nezadostni.

O uporabi zdravila Yeytuo med dojenjem se lahko razmisli, če so pričakovane prednosti večje od morebitnega tveganja za otroka.

Plodnost

Podatkov o učinkih lenakapavirja na plodnost pri moških ali ženskah ni. Študije na živalih kažejo, da lenakapavir nima učinka na plodnost pri moških ali ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pričakuje se, da zdravilo Yeytuo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek v preskušanju PURPOSE 1 in PURPOSE 2 so bile reakcije na mestu injiciranja (71 % oz. 85 %).

Seznam neželenih učinkov

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov

Pogostnost ^a	Neželeni učinek
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
zelo pogosti	reakcije na mestu injiciranja ^b

a Pogostnost je temeljila na podlagi vseh neželenih dogodkov v preskušanjih PURPOSE 1 in PURPOSE 2 (glejte poglavje 5.1), ki jih je raziskovalec pripisal lenakapavirju (ali postopku).

b Vključuje vozlič, bolečino, zatrdlino, eritem, oteklino, pruritus, modrice, toploto, spremembo barve, edem, razjedo, hematoma, krvavitev in nelagodje na mestu injiciranja.

Opis neželenih reakcij, povezanih z injiciranjem

Lokalne reakcije na mestu injiciranja

PURPOSE 1

V preskušanju PURPOSE 1 so se reakcije na mestu injiciranja pojavile pri 71 % preizkušank, ki so prejemale lenakapavir, v primerjavi z 38 % preizkušank, ki so prejemale injekcije placeba (in emtricitabin/tenofovirafenamid [FTC/TAF] ali emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat [FTC/TDF]). Preizkušanke, ki so prejemale lenakapavir, so imele večinoma blage (stopnje 1, 50 %) ali zmerne (stopnje 2, 21 %) reakcije na mestu injiciranja. O reakcijah na mestu injiciranja stopnje 3 so poročali pri 4 (0,2 %) preizkušankah ter so vključevale razjedo in vozlič. Zdravljenje z lenakapavirjem so zaradi reakcij na mestu injiciranja prekinile 4 (0,2 %) preizkušanke.

Vozliči: O vozliču na mestu injiciranja so poročali pri 66 % preizkušankah, ki so prejemale lenakapavir; ta reakcija je izzvenela počasneje kot druge reakcije na mestu injiciranja. Mediano trajanje vozličev je bilo 274 (180, 407) dni. Med primeri vozličev na mestu injiciranja, povezanih z injekcijami lenakapavirja na 1. dan, je 70 % dogodkov izzvenelo v medianem času 276 dni.

Druge reakcije na mestu injiciranja: Druge reakcije na mestu injiciranja, o katerih so poročali pri več kot 2 % preizkušankah, ki so prejemale lenakapavir, so bile bolečina (34 %), oteklina (5 %), zatrdlina (4 %) in pruritus (3 %). Mediano trajanje reakcij na mestu injiciranja, z izjemo vozličev in zatrdlin, je bilo 9 (od 4 do 30) dni.

PURPOSE 2

V preskušanju PURPOSE 2 so se reakcije na mestu injiciranja pojavile pri 85 % preizkušancev, ki so prejemali lenakapavir, v primerjavi s 70 % preizkušancev, ki so prejemali injekcije placeba (in FTC/TDF). Preizkušanci so imeli večinoma blage (stopnje 1, 66 %) ali zmerne (stopnje 2, 18 %) reakcije na mestu injiciranja. O reakcijah na mestu injiciranja stopnje 3 so poročali pri 14 (0,6 %) preizkušancih ter so vključevale razjedo, bolečino, eritem, edem in dermatitis. Zdravljenje z lenakapavirjem je zaradi reakcij na mestu injiciranja prekinilo 26 (1,2 %) preizkušancev.

Vozliči: O vozliču na mestu injiciranja so poročali pri 65 % preizkušancev; ta reakcija je izzvenela počasneje kot druge reakcije na mestu injiciranja. Mediano trajanje vozličev je bilo 239 (163, 362) dni. Med primeri vozličev na mestu injiciranja, povezanih z injekcijami lenakapavirja na 1. dan, je 70 % dogodkov izzvenelo v medianem času 269 dni.

Druge reakcije na mestu injiciranja: Druge reakcije na mestu injiciranja, o katerih so poročali pri več kot 2 % preizkušancev, ki so prejemali lenakapavir, so bile bolečina (58 %), eritem (18 %), zatrdlina (16 %), oteklina (7 %), pruritus (4 %), modrice (3 %) in toplota (2 %). Mediano trajanje reakcij na mestu injiciranja, z izjemo vozličev in zatrdlin, je bilo 4 (od 2 do 8) dni.

Pediatrična populacija

Varnost lenakapavirja so ocenili pri 59 mladostnikih, starih od 16 do < 18 let, ki so tehtali ≥ 35 kg, v preskušanju PURPOSE 1 in PURPOSE 2. Neželeni učinki pri mladostnikih so bili skladni z neželenimi učinki pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je treba pri posamezniku nadzorovati znake ali simptome neželenih reakcij (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje prevelikega odmerka zdravila Yeytuo načeloma predstavljajo podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja posameznika. Ker se lenakapavir močno veže na beljakovine, ni verjetno, da bi se v večji meri odstranil z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij; druga zdravila z delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AX31

Mehanizem delovanja

Lenakapavir je večstopenjski, selektivni zaviralec kapsidne funkcije HIV-1, ki se neposredno veže na vmesnik med podenotami kapsidne beljakovine (CA). Lenakapavir zavira podvajanje HIV-1 z oviranjem večkratnih, bistvenih korakov življenjskega cikla virusa, vključno s privzemom provirusne DNA HIV-1 v jedro, pri katerem posreduje kapsida (z zaviranjem beljakovin za vnos v jedro, ki se vežejo na kapsido), sestavljanjem in sproščanjem virusa (z oviranjem delovanja Gag/Gag-Pol, zmanjšanjem proizvodnje podenot CA) in tvorbo jedra kapside (z oviranjem hitrosti povezovanja podenot kapside, kar vodi do napačno oblikovanih kapsid).

Protivirusna aktivnost in selektivnost *in vitro*

Protivirusna aktivnost lenakapavirja proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, PBMC, primarnih monocitnih/makrofagnih celicah in T-limfocitih CD4+. Vrednosti EC₅₀ in selektivnosti (CC₅₀/EC₅₀) so bile v razponu od 30 do 190 pM oz. 140 000 do > 1 670 000 za divji tip virusa HIV-1. Za protein prilagojena vrednost EC₉₅ lenakapavirja je bila 4 nM (3,87 ng na ml) v T-celični liniji MT-4 za divji tip virusa HIV-1.

Lenakapavir je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi proti vsem skupinam HIV-1 (M, N in O), vključno s podtipi A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir je bil 15- do 25-krat manj aktiven proti izolatom HIV-2 v primerjavi s HIV-1.

Odpornost

V celični kulturi

V celični kulturi so bile selekcionirane različice HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo na lenakapavir. S selekcijo odpornosti *in vitro* z lenakapavirjem so določili 7 mutacij v CA: L56I, M66I, Q67H, K70N,

N74D/S in T107N, in sicer posamezne ali v kombinaciji po dve. Fenotipska občutljivost za lenakapavir se je zmanjšala za 4- do > 3226-krat glede na divji tip virusa.

V kliničnih preskušanjih

Med preizkušankami v skupini z lenakapavirjem v preskušanju PURPOSE 1 sta se pojavili 2 novi okužbi (okužbi, ki sta se pojavili po začetku zdravljenja z lenakapavirjem za PrEP za HIV-1). Obe okužbi sta se pojavili po času primarne analize. Genotipizacija virusa pri eni od preizkušank ni pokazala substitucij virusnih kapsid, povezanih z odpornostjo na lenakapavir. Druga preizkušanka je imela prenizke virusne obremenitve za genotipizacijo.

Med preizkušanci v skupini z lenakapavirjem v preskušanju PURPOSE 2 so se pojavile 3 nove okužbe. Ena okužba se je pojavila po času primarne analize. Substitucije, povezane z odpornostjo na lenakapavir, so odkrili v virusih pri 3 preizkušancih, pri 2 v N74D in pri 1 v Q67H/K70R.

Navzkrižna odpornost

Protivirusno delovanje lenakapavirja *in vitro* je bilo določeno proti širokemu spektru mutantov, mestno-specifičnih za HIV-1, in izolatov HIV-1, pridobljenih od bolnikov, z odpornostjo proti 4 glavnim skupinam protiretrovirusnih učinkovin (NRTI, NNRTI, INSTI in PI; n = 58), pa tudi proti virusom, odpornim proti zaviralcem zorenja (n = 32), in virusom, odpornim proti skupini zaviralcev vstopa (EI – entry inhibitors) (fostemsavir, ibalizumab, maravirok in enfuvirtid; n = 42). Ti podatki so pokazali, da je lenakapavir ostal v celoti aktiven proti vsem testiranim različicam, s čimer je pokazal neprekrivajoč profil odpornosti. Poleg tega na protivirusno delovanje lenakapavirja pri izolatih bolnikov ni vplivala prisotnost naravno prisotnih polimorfizmov v Gag.

Učinki na elektrokardiogram

V temeljiti študiji QT/QTc z vzporedno zasnovo lenakapavir ni klinično pomembno vplival na interval QTcF. Pri supratrapevtski izpostavljenosti lenakapavirju (16-krat večja od terapevtske izpostavljenosti lenakapavirju) je bilo napovedano povprečno (zgornji 90-odstotni interval zaupanja) podaljšanje intervala QTcF 2,6 (4,8) ms; med opaženo koncentracijo lenakapavirja v plazmi in spremembo QTcF ni bila ugotovljena nobena povezava (p = 0,36).

Klinični podatki

Učinkovitost in varnost lenakapavirja pri preprečevanju okužbe s HIV-1 so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, z aktivno učinkovino nadzorovanih multinacionalnih preskušanjih (PURPOSE 1 in PURPOSE 2).

PURPOSE 1

To študijo so izvedli pri spolno aktivnih cisspolnih ženskah. Preizkušanke so bile randomizirane na prejetje lenakapavirja v skladu s priporočenim režimom odmerjanja (glejte preglednico 1, poglavje 4.2; n = 2134), FTC/TAF enkrat na dan (n = 2136) ali FTC/TDF enkrat na dan (n = 1068) v razmerju 2 : 2 : 1.

Mediana starost preizkušank je bila 21 let (razpon 16–26); 99,9 % je bilo črne rase. Izhodiščne značilnosti pri randomiziranih preizkušankah so bile podobne kot pri presejani populaciji.

Učinkovitost lenakapavirja je bila dokazana s primerjavo pojava HIV-1 v skupini z lenakapavirjem in pojava HIV-1 v skupini s FTC/TDF. Novih okužb s HIV-1 niso opazili pri nobeni (0 %) preizkušanki v skupini z lenakapavirjem v primerjavi s 16 (1,5 %) preizkušankami v skupini s FTC/TDF. Lenakapavir kaže superiornost v primerjavi s FTC/TDF, s 100-% zmanjšanjem tveganja za okužbo s HIV-1 (preglednica 4).

Preglednica 4: Splošni izidi okužbe s HIV-1 v preskušanju PURPOSE 1

	Lenakapavir n = 2134	FTC/TDF n = 1068	Razmerje stopenj (95-% IZ)
Oseb-let	1939	949	-
Okužbe s HIV-1 (stopnja incidence na 100 oseb-let)	0 (0,00)	16 (1,69)	lenakapavir / FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

IZ = interval zaupanja

PURPOSE 2

Ta študija je bila izvedena pri spolno aktivnih cisspolnih moških, transspolnih ženskah, transspolnih moških in spolno nebinarnih posameznikih. Preizkušanci so bili randomizirani na prejemanje lenakapavirja v skladu s priporočenim režimom odmerjanja (glejte preglednico 1, poglavje 4.2; n = 2179) ali FTC/TDF enkrat na dan (n = 1086) v razmerju 2 : 1.

Mediana starost preizkušancev je bila 29 let (razpon 17–74); 33 % je bilo bele rase; 27 % je bilo črne rase, 13 % je bilo Azijcev; 63 % je bilo hispanskega/latinoameriškega porekla; 22 % se jih je opredelilo kot spolno raznoliki (transspolne ženske, transspolni moški in spolno nebinarne osebe) in 1 % je bilo starih več kot 65 let. Izhodiščne značilnosti pri randomiziranih preizkušancih so bile podobne kot pri presejani populaciji.

Učinkovitost lenakapavirja je bila dokazana s primerjavo pojava HIV-1 v skupini z lenakapavirjem in pojava HIV-1 v skupini s FTC/TDF. Nove okužbe s HIV-1 so opazili pri 2 (0,1 %) preizkušancih v skupini z lenakapavirjem v primerjavi z 9 (0,8 %) preizkušanci v skupini s FTC/TDF. Lenakapavir kaže superiornost v primerjavi s FTC/TDF, z 89-% zmanjšanjem tveganja (preglednica 5). Okužbe s HIV-1 pri dveh preizkušancih, ki sta prejemale lenakapavir, so bile diagnosticirane s standardnim serološkim testiranjem na HIV.

Preglednica 5: Splošni izidi okužbe s HIV-1 v preskušanju PURPOSE 2

	Lenakapavir n = 2179	FTC/TDF n = 1086	Razmerje stopenj (95-% IZ)
Oseb-let	1938	967	-
Okužbe s HIV-1 (stopnja incidence na 100 oseb-let)	2 (0,1)	9 (0,93)	lenakapavir / FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

IZ = interval zaupanja

Pediatrska populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z lenakapavirjem za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje okužbe s HIV-1 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Subkutana uporaba

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila absolutna biološka uporabnost po subkutani uporabi lenakapavirja 91 %. S subkutano aplikacijo lenakapavirja nastane depo zdravila, pri čemer se lenakapavir počasi sprošča z mesta aplikacije, največje koncentracije v plazmi pa se pojavijo 84 dni po odmerku.

Peroralna uporaba

Lenakapavir se po peroralni uporabi absorbira z največjo koncentracijo v plazmi približno 4 ure po dajanju lenakapavirja. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je absolutna biološka uporabnost po peroralni uporabi lenakapavirja majhna (približno od 4 do 7 %). Lenakapavir je substrat P-gp.

Vrednosti AUC, C_{max} in T_{max} za lenakapavir so bile po zaužitju obroka z nizko vsebnostjo maščob (~400 kcal, 25 % maščob) ali z visoko vsebnostjo maščob (~1000 kcal, 50 % maščob) primerljive s tistimi na tešče. Peroralni lenakapavir se lahko daje ne glede na hrano.

Farmakokinetični parametri

Ocene populacijskih farmakokinetičnih parametrov lenakapavirja po peroralni in subkutani uporabi pri odraslih in mladostnikih (s telesno maso najmanj 35 kg) so navedene v preglednici 6. Pri subkutanem dajanju lenakapavirja v trebuh ali stegno so dosežene podobne izpostavljenosti.

Preglednica 6: Farmakokinetični parametri lenakapavirja po peroralni in subkutani uporabi pri odraslih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo Yeytuo

Parameter povprečje (% CV) ^{a,b}	1. dan do konca 26. tedna	Stanje dinamičnega ravnovesja
AUC _{tau} (h•ng/ml)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
C_{max} (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C_{trough} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = koeficient variacije

a Simulirane izpostavljenosti z uporabo populacijske FK-analize.

b Povprečne koncentracije lenakapavirja v plazmi so dosegle zaviralni količnik 4 (IQ4; 4-krat več kot za beljakovine *in vitro* prilagojena 95-% učinkovita koncentracija), povezan s pomembno protivirusno aktivnostjo do 2. dne potrebnega režima uvedbe zdravljenja in so se ohranile nad IQ4 skozi celoten 26-tedenski interval odmerjanja.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve lenakapavirja v stanju dinamičnega ravnovesja je bil 1657 litrov na podlagi populacijske farmakokinetične analize. Lenakapavir se močno veže na plazemske beljakovine (99,8 %).

Biotransformacija

Po enkratnem intravenskem odmerku radioaktivno označenega lenakapavirja zdravim preiskovancem so 76 % celotne radioaktivnosti zaznali v blatu in < 1 % v urinu. Prevladujoča snov v plazmi (69 %) in blatu (33 %) je bila nespremenjen lenakapavir. Presnova je imela manjšo vlogo pri izločanju lenakapavirja. Lenakapavir se je presnavljal z oksidacijo, N-dealkilacijo, hidrogenacijo, hidrolizo amida, glukuronidacijo, konjugacijo heksoze, konjugacijo pentoze in konjugacijo glutaciona, zlasti preko CYP3A in UGT1A1. Noben posamezen presnovek v obtoku ni predstavljal > 10 % izpostavljenosti zdravilu v plazmi.

Izločanje

Mediana razpolovnega časa po peroralni uporabi je bila od 10 do 12 dni, po subkutani uporabi pa od 8 do 12 tednov. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil sistemski očistek lenakapavirja 3,4 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika enkratnega odmerka lenakapavirja po peroralni uporabi je nelinearna in v razponu odmerkov od 50 do 1800 mg manj kot sorazmerna z odmerkom.

Farmakokinetika enkratnega odmerka lenakapavirja po subkutani injekciji (309 mg/ml) je v razponu odmerkov od 309 do 927 mg sorazmerna z odmerkom.

Druge posebne populacije

Starost, spol, spolna identiteta, rasa, etnična pripadnost in telesna masa

Populacijska farmakokinetična analiza z uporabo podatkov iz preskušanj pri odraslih, vključno z majhnim številom starejših preizkušancev ($n = 19$; starost od ≥ 65 do 78 let), in mladostnikov, ki so tehtali najmanj 35 kg, ni pokazala klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti lenakapavirju zaradi starosti, spola, določenega ob rojstvu, spolne identitete, rase, etnične pripadnosti ali telesne mase.

Jetrna okvara

Farmakokinetiko enkratnega 300-mg peroralnega odmerka lenakapavirja so ovrednotili v namenskem preskušanju 1. faze pri preizkušancih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu). Povprečne izpostavljenosti lenakapavirju (skupnemu in nevezanemu) so bile pri posameznikih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu) od 1,47-krat do 2,84-krat večje za AUC_{inf} oz. od 2,61-krat do 5,03-krat večje za C_{max} v primerjavi s posamezniki z normalnim delovanjem jeter. Vendar se na podlagi odziva na izpostavljenost lenakapavirju to povečanje ne šteje za klinično pomembno. Farmakokinetike lenakapavirja pri posameznikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) niso proučili (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka 300 mg lenakapavirja so ovrednotili v namenski študiji pri preizkušancih s hudo ledvično okvaro (ocenjeni očistek kreatinina ≥ 15 in < 30 ml/minuto). Izpostavljenosti lenakapavirju so se pri preizkušancih s hudo ledvično okvaro v primerjavi s preizkušanci z normalnim delovanjem ledvic povečale (84 % za AUC_{inf} oz. 162 % za C_{max}), vendar se povečanje ne šteje za klinično pomembno. Farmakokinetike lenakapavirja pri posameznikih s končno ledvično odpovedjo, vključno s tistimi na dializi, niso raziskali (glejte poglavje 4.2). Ker se približno 99,8 % lenakapavirja veže na beljakovine, se ne pričakuje, da bi dializa spremenila izpostavljenost lenakapavirju.

Nosečnost

Pri izpostavljenosti lenakapavirju med nosečnostjo in po porodu niso opazili klinično pomembnih sprememb v primerjavi z izpostavljenostmi lenakapavirju pri preizkušankah, ki niso bile noseče.

Dojenje

Mediano razmerje (Q1, Q3) koncentracije lenakapavirja v materinem mleku glede na materino plazmo pri preizkušankah ($n = 102$ ujemajočih se parov), ki so prejemale zdravilo Yeytuo, je bilo 0,52 (0,38; 0,77). Mediana (Q1, Q3) koncentracija v plazmi dojenčkov ($n = 98$) je bila 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) v primerjavi z mediano (Q1, Q3) ujemajočo se koncentracijo v materini plazmi ($n = 96$) 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Mediano (Q1, Q3) razmerje lenakapavirja v plazmi med dojenčkom in materjo pri dojenčkih ($n = 98$ ujemajočih se parov), ki so jih dojile preizkušanke, ki so prejemale zdravilo Yeytuo, je bilo 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na razmnoževanje in razvoj niso pokazali posebnega tveganja za človeka.

V običajnih testih genotoksičnosti lenakapavir ni bil mutagen ali klastogen.

Lenakapavir ni bil kancerogen niti v 6-mesečni študiji na transgenskih miših rasH2 pri odmerkih do 300 mg/kg/odmerek enkrat na 13 tednov, kar je povzročilo približno 88-krat večjo izpostavljenost v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob priporočenem odmerku (RHD – Recommended Human Dose).

V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah so bili na mestih injiciranja pri živalih, ki so jim dali 927 mg/kg/odmerek vsakih 13 tednov, prisotni subkutani primarni sarkomi, inducirani z dajanjem lenakapavirja, ki so bili povezani s fibrozo in vnetjem. Pri 11/110 živalih so se sarkomi pojavili pri velikem odmerku, pri čemer je imela vsaka žival do 16 mest injiciranja – kar ustreza incidenci < 1 % vseh mest injiciranja pri živalih pri velikem odmerku. Koncentracije zdravila na depo mestih injiciranja je težko določiti, vendar sistemsko odmerek 927 mg/kg ustreza 44-kratniku izpostavljenosti pri ljudeh ob RHD. Pri ravni brez opaženega neželenega učinka (NOAEL – No-Observed Adverse Effect Level) 309 mg/kg/odmerek ustreza 25-kratniku izpostavljenosti pri ljudeh ob RHD. Podgane so nagnjene k tvorbi sarkomov na mestih subkutanega injiciranja, vendar ob upoštevanju dolgotrajnosti depoja zdravila pri ljudeh kliničnega pomena ni mogoče izključiti. Novotvorb, povezanih s sistemsko izpostavljenostjo lenakapavirju pri katerem koli odmerku, ni bilo.

Pri potomcih samic podgan in kuncev, ki so jim dajali lenakapavir med brejostjo, ni bilo opaziti toksikološko pomembnih učinkov na opazovane dogodke, kar zadeva razvoj ploda.

Pri podganah izpostavljenost lenakapavirju, ki je bila do 9-krat večja (pri samcih) in 6-krat večja (pri samicah) v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob RHD, ni vplivala na plodnost samcev in samic. Pri podganah in kuncih izpostavljenost, ki je bila do 20-krat oz. 159-krat večja v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob RHD, ni vplivala na embriofetalni razvoj. Pri podganah do 6-krat večja izpostavljenost v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob RHD ni vplivala na prenatalni in postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

makrogol (E1521)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Raztopino, izvlečeno v injekcijske brizge, je treba z mikrobiološkega vidika injicirati takoj. Kemična in fizikalna stabilnost za uporabo je bila dokazana 4 ure pri temperaturi 25 °C zunaj ovojnine.

Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni zunanji obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Yeytuo injekcije je na voljo v dveh različnih kompletih.

Komplet za injiciranje z iglama za odvzem vsebuje:

- 2 viali iz prozornega stekla, od katerih vsaka vsebuje 1,5 ml raztopine za injiciranje. Viale so zaprte z zamaškom iz elastomerne butilne gume in aluminijastim tesnilom z odstranljivo zaporko;
- 2 igli za odvzem (velikost 18 G, 40 mm), 2 injekcijski brizgi za enkratno uporabo in 2 varnostni igli za subkutano injiciranje (velikost 22 G, 13 mm).

Komplet za injiciranje z varnostnima iglama za odvzem vsebuje:

- 2 viali iz prozornega stekla, od katerih vsaka vsebuje 1,5 ml raztopine za injiciranje. Viale so zaprte z zamaškom iz elastomerne butilne gume in aluminijastim tesnilom z odstranljivo zaporko;
- 2 varnostni igli za odvzem (velikost 18 G, 40 mm), 2 injekcijski brizgi za enkratno uporabo in 2 varnostni igli za subkutano injiciranje (velikost 22 G, 13 mm).

Komplet za injiciranje z iglama za odvzem vsebuje igli za odvzem, ki sta lahko dobavljeni z varovalom ali brez njega. Prisotnost ali odsotnost varovala ne spremeni, kako se pripravi injekcija zdravila Yeytuo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Uporabite aseptično tehniko. Pred dajanjem vizualno preglejte raztopino v vialah glede delcev in spremembe barve. Zdravilo Yeytuo injekcija je rumena do rjava raztopina. Zdravila Yeytuo injekcija ne uporabljajte, če ima raztopina spremenjeno barvo ali če vsebuje delce. Po izvleku iz vial je treba raztopino čim prej subkutano injicirati.

Komponente kompleta za injiciranje so samo za enkratno uporabo. Igla velikosti 18 G je namenjena samo za odvzem. Za celoten odmerek sta potrebni dve 1,5 ml injekciji.

Celotna navodila za uporabo zdravila Yeytuo injekcija in ravnanje z njim so navedena v navodilu za uporabo (glejte Navodila za uporabo zdravila).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. avgust 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Yeytuo 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev lenakapavirat, ki ustreza količini 300 mg lenakapavirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Filmsko obložene tablete bež barve v obliki kapsule, dimenzij 10 mm × 21 mm, z vtisnjeno oznako „GSI“ na eni strani tablete in „62L“ na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Yeytuo tableta je v kombinaciji z varnejšimi spolnimi praksami indicirano za profilakso pred izpostavljenostjo (PrEP – pre-exposure prophylaxis) za zmanjšanje tveganja za spolno pridobljeno okužbo z virusom HIV-1 pri odraslih in mladostnikih s povečanim tveganjem za okužbo s HIV-1, ki tehtajo najmanj 35 kg, in sicer:

- kot peroralni polnilni odmerek
 - za peroralno premostitev
- (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Yeytuo lahko uvede le zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z zdravljenjem za preprečevanje okužbe z virusom HIV.

Pri vsakem posamezniku je treba opraviti presejalni test za HIV-1 pred uvedbo zdravljenja z lenakapavirjem in dodatno, kot je klinično primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tako kombinirani test antigena/protiteles kot tudi test HIV-RNA morata biti negativna. Priporočljivo je, da zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, opravijo oba testa, čeprav bo izvid testa HIV-RNA na voljo po uvedbi zdravljenja z lenakapavirjem. Če kombinirana strategija testiranja z obema testoma ni na voljo, je treba pri testiranju upoštevati lokalne smernice.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yeytuo morajo zdravstveni delavci določiti, za katere posameznike je primeren potreben režim uvedbe zdravljenja in nadaljevalni režim aplikacije injekcij vsakih 6 mesecev, poleg tega pa morajo posameznike opozoriti na nujno upoštevanje načrtovanih obiskov za aplikacijo zdravila (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Režim odmerjanja pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo najmanj 35 kg, vključuje potrebno začetno odmerjanje (subkutane injekcije in peroralne tablete) (preglednica 1), nato pa nadaljevalno odmerjanje enkrat vsakih 6 mesecev (subkutane injekcije).

Uvedba

Potrebni odmerek na 1. dan je 927 mg lenakapavirja s subkutano injekcijo in 600 mg peroralno. Na 2. dan zdravljenja je potrební odmerek 600 mg peroralno.

Preglednica 1: Režim odmerjanja za uvedbo zdravljenja z lenakapavirjem

Čas	Odmerek lenakapavirja: uvedba ^a
1. dan	927 mg subkutana injekcija (2 × 1,5 ml injekcij ^b) 600 mg peroralno (2 × 300 mg tableti)
2. dan	600 mg peroralno (2 × 300 mg tableti)

a Potreben je popolni začetni režim odmerjanja, vključno s subkutanimi injekcijami in peroralnimi tabletami; učinkovitost lenakapavirja je bila dokazana samo za ta režim odmerjanja.

b Dve injekciji, pri čemer je treba dati drugo injekcijo najmanj 5 centimetrov od prve injekcije (glejte Način uporabe v povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Yeytuo raztopina za injiciranje).

Izpuščeni začetni odmerek

Če posameznik izpusti peroralni začetni odmerek na 1. ali 2. dan (600 mg), ga mora vzeti čim prej. Odmerkov za 1. in 2. dan ne sme vzeti na isti dan.

Predvideni zamiki injekcij

Če med nadaljevanjem odmerjanja predvidite, da bo načrtovana 6-mesečna injekcija zamaknjena za več kot 2 tedna, je mogoče uporabiti tablete lenakapavirja za začasno peroralno premostitev (po potrebi do 6 mesecev), dokler ne nadaljujete z injiciranjem. S peroralno premostitvijo je treba začeti od 26 do 28 tednov od zadnje injekcije. Režim odmerjanja je 300 mg (1 tableta), ki se vzame peroralno enkrat na 7 dni. Z nadaljevalnim odmerjanjem injekcij nadaljujte 7 dni po zadnjem peroralnem odmerku.

Bruhanje

Če posameznik bruha v 3 urah po zaužitju peroralnega odmerka lenakapavirja, mora vzeti še en peroralni odmerek. Če posameznik bruha več kot 3 ure po zaužitju peroralnega odmerka lenakapavirja, ni treba vzeti drugega peroralnega odmerka lenakapavirja; nadaljevati je treba z načrtovanim režimom odmerjanja.

Posebne populacije

Starejši

Odmerek lenakapavirja pri starejših posameznikih ni treba prilagoditi. O uporabi lenakapavirja pri posameznikih, starih 65 let in več, je na voljo malo podatkov (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Odmerek lenakapavirja pri posameznikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina [CrCl] ≥ 15 ml/min) ni treba prilagoditi. Lenakapavirja niso preučili pri posameznikih s končno ledvično odpovedjo (vrednost CrCl < 15 ml/min ali na nadomestni ledvični terapiji) (glejte poglavje 5.2), zato je treba lenakapavir pri teh posameznikih uporabljati previdno.

Jetrna okvara

Odmerek lenakapavirja pri posameznikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (razred A ali B po Child-Pughu) ni treba prilagoditi. Lenakapavirja niso preučili pri posameznikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 5.2), zato je treba lenakapavir pri teh posameznikih uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lenakapavirja pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 35 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete lenakapavirja se lahko jemljejo s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Filmsko obložene tablete se ne sme žvečiti ali zdrobiti, saj vpliva na absorpcijo lenakapavirja niso preučili. Pri posameznikih, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, je tableto mogoče razpoloviti in vzeti obe polovici eno za drugo ter zagotoviti, da se takoj vzame celoten odmerek.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba pri posameznikih z neznanim statusom HIV-1 (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A, P-gp in UGT1A1, kot so:

- zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami: rifampicin
- antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin
- zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

(glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Strategija preprečevanja

Zdravilo Yeytuo se uporablja samo za preprečevanje okužbe s HIV-1 pri posameznikih s potrjeno negativnim testom na HIV. Pred uvedbo lenakapavirja in dodatno, kot je klinično primerno, je treba potrditi negativen status HIV-1.

Če obstaja sum nedavne (< 1 mesec) izpostavljenosti HIV-1 ali če so prisotni klinični simptomi, skladni z akutno okužbo s HIV-1, je treba ponovno potrditi status HIV-1.

Zdravilo Yeytuo je treba uporabiti za preprečevanje okužbe s HIV-1 v okviru strategije za zmanjšanje tveganja za spolno prenosljivo okužbo (SPO). Ugotoviti je treba, za katere posameznike je primeren potreben režim uvedbe zdravljenja in nadaljevalni režim aplikacije injekcij vsakih 6 mesecev. Neupoštevanje potrebnega režima uvedbe in nadaljevanja zdravljenja (glejte poglavje 4.2) lahko privede do okužbe s HIV-1. Posameznikom je treba svetovati in jim pomagati pri upoštevanju režima uporabe lenakapavirja in pri uporabi drugih ukrepov za preprečevanje SPO ter jih opozoriti o nujnosti testiranja na HIV-1 in druge SPO.

Povprečne koncentracije lenakapavirja v plazmi, povezane s pomembno protivirusno aktivnostjo, so bile dosežene do 2. dne potrebnega režima uvedbe zdravljenja in so se ohranile skozi celoten 26-tedenski interval odmerjanja (glejte poglavje 5.2). Točen čas od uvedbe zdravljenja z lenakapavirjem za PrEP HIV-1 do najvišje zaščite pred okužbo s HIV-1 ni znan.

Tveganje za odpornost

Lenakapavir ni vedno učinkovit pri preprečevanju okužbe s HIV-1 (glejte poglavje 5.1). Obstaja tveganje za razvoj odpornosti na lenakapavir, v kolikor se posameznik okuži s HIV-1 pred ali med prejetjem zdravila Yeytuo ali po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Yeytuo. Za zmanjšanje tega tveganja je treba potrditi negativen status HIV-1 pred vsakim naslednjim injiciranjem in dodatno, kot je klinično primerno. Samo zdravilo Yeytuo ne predstavlja popolnega režima zdravljenja okužbe s HIV-1, poleg tega pa so se pri nekaterih posameznikih z neodkrito okužbo s HIV-1, ki so jemali samo zdravilo Yeytuo, pojavile mutacije. Posamezniki, pri katerih je potrjena okužba s HIV-1, morajo nemudoma začeti s popolnim režimom zdravljenja okužbe s HIV-1 za zmanjšanje tveganja za razvoj odpornosti.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Sočasna uporaba z zdravili, ki so zmerni induktorji CYP3A in P-gp, se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki so hkrati močni zaviralci CYP3A, P-gp in UGT1A1 (tj. vseh 3 presnovnih poti), se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko lenakapavirja

Lenakapavir je substrat CYP3A, P-gp in UGT1A1. Močni induktorji CYP3A, P-gp in UGT1A1 lahko močno zmanjšajo koncentracije lenakapavirja v plazmi, kar lahko povzroči zmanjšano učinkovitost lenakapavirja. Sočasna uporaba lenakapavirja z močnimi induktorji CYP3A, P-gp in UGT1A1 je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zmerni induktorji CYP3A in P-gp lahko zmanjšajo koncentracije lenakapavirja v plazmi. Sočasna uporaba lenakapavirja z zmernimi induktorji CYP3A in P-gp ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Močni zaviralci CYP3A, P-gp in UGT1A1 hkrati (tj. vseh 3 presnovnih poti), lahko močno povečajo koncentracije lenakapavirja v plazmi, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Močni zaviralci samo CYP3A4 ali močni zaviralci CYP3A4 in P-gp hkrati ne povzročijo klinično pomembnega povečanja izpostavljenosti lenakapavirju.

Učinki lenakapavirja na farmakokinetiko drugih zdravil

Lenakapavir je zmeren zaviralec CYP3A in zaviralec P-gp. Pri sočasnem dajanju lenakapavirja z občutljivim substratom CYP3A in/ali P-gp z ozkim terapevtskim indeksom je potrebna previdnost. Lenakapavir ni klinično pomemben zaviralec BCRP in ne zavira OATP.

Klinični podatki o delovanju drugih zdravil na lenakapavir so iz študij s peroralnim lenakapavirjem. Klinični podatki o medsebojnem delovanju za subkutani lenakapavir niso na voljo.

Preglednica 2: Interakcije med zdravilom Yeytuo in drugimi zdravili

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C _{max}	Priporočilo glede sočasne uporabe z lenakapavirjem
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKROBAKTERIJAMI		
rifampicin ^{a,b} (600 mg enkrat na dan) (močan induktor CYP3A ter induktor P-gp in UGT)	lenakapavir: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Sočasno dajanje je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
rifabutin rifapentin	Interakcije niso preučili. Sočasno dajanje rifabutina ali rifapentina lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C _{max}	Priporočilo glede sočasne uporabe z lenakapavirjem
ANTIKONVULZIVI		
karbamazepin fenitoin	Interakcije niso preučili.	Sočasno dajanje je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
okskarbazepin fenobarbital	Sočasno dajanje karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbitala ali fenitoina z lenakapavirjem lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Razmisliti je treba o drugih antikonvulzivih.
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcije niso preučili. Sočasno dajanje šentjanževke lahko zmanjša koncentracije lenakapavirja v plazmi.	Sočasno dajanje je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
PROTIRETROVIRUSNE UČINKOVINE		
atazanavir/kobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg enkrat na dan) (močan zaviralec CYP3A in zaviralec UGT1A1 in P-gp)	lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Sočasna uporaba lenakapavirja in močnih zaviralcev CYP3A, P-gp in UGT1A1 se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
efavirenz ^{b,c,d} (600 mg enkrat na dan) (zmeren induktor CYP3A in induktor P-gp)	lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Sočasno dajanje se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
kobicistat ^{b,c,d} (150 mg enkrat na dan) (močan zaviralec CYP3A in zaviralec P-gp)	lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Prilagoditev odmerka lenakapavirja ni potrebna.
darunavir/kobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg enkrat na dan) (močan zaviralec CYP3A in zaviralec ter induktor P-gp)	lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
tenofoviralfenamid ^{c,e} (25 mg) (substrat P-gp)	tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Prilagoditev odmerka tenofoviralfenamida ni potrebna.
DERIVATI ERGOTA		
dihidroergotamin ergotamin	Interakcije niso preučili. Koncentracije teh zdravil v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem povečajo.	Pri sočasnem dajanju dihidroergotamina ali ergotamina z lenakapavirjem je potrebna previdnost.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C _{max}	Priporočilo glede sočasne uporabe z lenakapavirjem
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE-5 (PDE-5)		
sildenafil tadalafil vardenafil	Interakcije niso preučili. Koncentracija zaviralcev PDE-5 v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem poveča.	Uporaba zaviralcev PDE-5 za pljučno arterijsko hipertenzijo: sočasno dajanje s tadalafilom se ne priporoča. Uporaba zaviralcev PDE-5 za erektilno disfunkcijo: Sildenafil: priporoča se začetni odmerek 25 mg. Vardenafil: največ 5 mg v 24-urnem obdobju. Tadalafil: - za uporabo po potrebi: največ 10 mg vsakih 72 ur; - za uporabo enkrat na dan: odmerek ne sme preseči 2,5 mg.
KORTIKOSTEROIDI (sistemski)		
deksametazon hidrokortizon/kortizon	Interakcije niso preučili. Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije kortikosteroidov v plazmi povečajo. Koncentracije lenakapavirja v plazmi se lahko zmanjšajo pri sočasnem dajanju s sistemskim deksametazonom.	Sočasno dajanje lenakapavirja s kortikosteroidi, katerih izpostavljenost zaviralci CYP3A močno povečajo, lahko poveča tveganje za Cushingov sindrom in zavrtje delovanja nadledvičnih žlez. Uvedite jih se z najmanjšim začetnim odmerkom, ki ga ob spremljanju varnosti previdno titrirate. Pri sočasnem dajanju sistemskega deksametazona z lenakapavirjem je potrebna previdnost, zlasti pri dolgotrajni uporabi. Razmisliti je treba o drugih kortikosteroidih.
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA		
lovastatin simvastatin	Interakcije niso preučili. Koncentracije teh zdravil v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem povečajo.	Lovastatin in simvastatin uvedite z najmanjšim začetnim odmerkom, ki ga ob spremljanju varnosti (npr. glede miopatije) previdno titrirate.
atorvastatin		Prilagoditev odmerka atorvastatina ni potrebna.
pitavastatin ^{c,e} (enkratni odmerek 2 mg; sočasno ali 3 dni po lenakapavirju) (substrat OATP)	pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka pitavastatina in rosuvastatina ni potrebna.
rosuvastatin ^{c,e} (enkratni odmerek 5 mg) (substrat BCRP in OATP)	rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C _{max}	Priporočilo glede sočasne uporabe z lenakapavirjem
ANTIARITMIKI		
digoksin	Interakcije niso preučili. Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije digoksina v plazmi povečajo.	Potrebna je previdnost in priporoča se spremljanje terapevtske koncentracije digoksina.
SEDATIVI/HIPNOTIKI		
midazolam ^{c,e} (enkratni odmerek 2,5 mg; peroralno; sočasno dajanje) (substrat CYP3A)	midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hidroksimidazolam ^g : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Pri sočasnem dajanju midazolama ali triazolama z lenakapavirjem je potrebna previdnost.
midazolam ^{c,e} (enkratni odmerek 2,5 mg; peroralno; 1 dan po lenakapavirju) (substrat CYP3A)	midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hidroksimidazolam ^g : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
triazolam	Interakcije niso preučili. Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije triazolama v plazmi povečajo.	
ANTIKOAGULANTI		
direktni peroralni antikoagulanti (DOAC – Direct Oral Anticoagulants) rivaroksaban dabigatran edoksaban	Interakcije niso preučili. Pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem se lahko koncentracija DOAC v plazmi poveča.	Zaradi možnega tveganja krvavitve bo morda treba odmerek DOAC prilagoditi. Za več informacij o uporabi v kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A in/ali zaviralci P-gp glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za DOAC.
ANTIMIKOTIKI		
vorikonazol ^{a,b,h} (400 mg dvakrat na dan/200 mg dvakrat na dan) (močan zaviralec CYP3A)	lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka lenakapavirja ni potrebna.
itrakonazol ketokonazol	Interakcije niso preučili. Pri sočasnem dajanju z itrakonazolom ali ketokonazolom se lahko koncentracija lenakapavirja v plazmi poveča.	
ANTAGONISTI RECEPTORJA H₂		
famotidin ^{a,b} (40 mg enkrat na dan, 2 uri pred lenakapavirjem)	famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka famotidina ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije. Povprečna sprememba AUC, C _{max}	Priporočilo glede sočasne uporabe z lenakapavirjem
PERORALNI ALI DOLGODELUJOČI KONTRACEPTIVI		
Dolgodelujoči kontraceptivi: medroksiprogesteron acetat etonogestrel noretisteron enantat	Zbrani podatki ne kažejo klinično pomembnih sprememb pri izpostavljenosti dolgodelujočim kontraceptivom.	Prilagoditev odmerka peroralnih ali dolgodelujočih kontraceptivov ni potrebna.
Peroralni kontraceptivi: etinilestradiol progestini	Interakcije niso preučili. Pri sočasnem jemanju z lenakapavirjem se lahko koncentracije peroralnih kontraceptivov v plazmi povečajo.	
HORMONI ZA POTRDITEV SPOLA (feminizirajoči ali maskulinizirajoči)		
estradiol testosteron	Zbrani podatki ne kažejo klinično pomembnih sprememb pri izpostavljenosti estradiolu in testosteronu.	Prilagoditev odmerka teh hormonov za potrjevanje spola ni potrebna.
antiandrogeni progestogen	Interakcije niso preučili. Koncentracije teh zdravil v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z lenakapavirjem povečajo.	

- a Na tešče.
b Ta študija je bila izvedena z enkratnim odmerkom lenakapavirja 300 mg, uporabljenega peroralno.
c Po jedi.
d Ta protiretrovirusna zdravila so receptorji za referenčne encime/prenašalce in se jih ne sme dajati sočasno z lenakapavirjem za PrEP.
e Ta študija je bila izvedena z enkratnim odmerkom lenakapavirja 600 mg, ki mu je sledil 2-dnevni polnilni režim 600 mg dvakrat na dan; z vsakim sočasno danim zdravilom so dali enkratno 600-mg odmerek lenakapavirja peroralno.
f Tenofovirafafenamid se *in vivo* pretvori v tenofovir.
g Glavni aktivni presnovek midazolama.
h To študijo so izvedli z enodnevni polnilnim odmerkom vorikonazola 400 mg dvakrat na dan, ki mu je sledil vzdrževalni odmerek 200 mg dvakrat na dan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Posameznice v rodni dobi

Če posameznica načrtuje zanositev, je treba pretehtati prednosti in tveganja uvedbe ali nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Yeytuo med nosečnostjo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi lenakapavirja pri nosečnicah je malo (130 izidov poroda). Stopnje neželenih izidov nosečnosti pri preizkušankah, ki so prejemale zdravilo Yeytuo, so bile podobne stopnjam, o katerih so poročali pri preizkušankah brez PrEP.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

O uporabi zdravila Yeytuo med nosečnostjo se lahko razmisli, če so pričakovane prednosti večje od morebitnega tveganja za plod.

Dojenje

Lenakapavir je prisoten v materinem mleku. Pri dojenčkih, ki so jih dojile posameznice, ki so zanosile med prejetjem zdravila Yeytuo, so zaznali nizke ravni lenakapavirja (glejte poglavje 5.2). Podatki o učinkih lenakapavirja na dojene novorojenčke/otroke so nezadostni.

O uporabi zdravila Yeytuo med dojenjem se lahko razmisli, če so pričakovane prednosti večje od morebitnega tveganja za otroka.

Plodnost

Podatkov o učinkih lenakapavirja na plodnost pri moških ali ženskah ni. Študije na živalih kažejo, da lenakapavir nima učinka na plodnost pri moških ali ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pričakuje se, da zdravilo Yeytuo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pri odraslih in mladostnikih v preskušanjih PURPOSE 1 in PURPOSE 2 niso opazili nobenih neželenih učinkov pri peroralnem jemanju lenakapavirja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je treba pri posamezniku spremljati znake ali simptome neželenih učinkov. Zdravljenje prevelikega odmerka zdravila Yeytuo načeloma predstavljajo podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja posameznika. Ker se lenakapavir močno veže na beljakovine, ni verjetno, da bi se v večji meri odstranil z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij; druga zdravila z delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AX31

Mehanizem delovanja

Lenakapavir je večstopenjski, selektivni zaviralec kapsidne funkcije HIV-1, ki se neposredno veže na vmesnik med podenotami kapsidne beljakovine (CA). Lenakapavir zavira podvajanje HIV-1 z oviranjem večkratnih, bistvenih korakov življenjskega cikla virusa, vključno s privzemom provirusne DNA HIV-1 v jedro, pri katerem posreduje kapsida (z zaviranjem beljakovin za vnos v jedro, ki se vežejo na kapsido), sestavljanjem in sproščanjem virusa (z oviranjem delovanja Gag/Gag-Pol, zmanjšanjem proizvodnje podenot CA) in tvorbo jedra kapside (z oviranjem hitrosti povezovanja podenot kapside, kar vodi do napačno oblikovanih kapsid).

Protivirusna aktivnost in selektivnost *in vitro*

Protivirusna aktivnost lenakapavirja proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, PBMC, primarnih monocitnih/makrofagnih celicah in T-limfocitih CD4+. Vrednosti EC₅₀ in selektivnosti (CC₅₀/EC₅₀) so bile v razponu od 30 do 190 pM oz. 140 000 do > 1 670 000 za divji tip virusa HIV-1. Za protein prilagojena vrednost EC₉₅ lenakapavirja je bila 4 nM (3,87 ng na ml) v T-celični liniji MT-4 za divji tip virusa HIV-1.

Lenakapavir je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi proti vsem skupinam HIV-1 (M, N in O), vključno s podtipi A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir je bil 15- do 25-krat manj aktiven proti izolatom HIV-2 v primerjavi s HIV-1.

Odpornost

V celični kulturi

V celični kulturi so bile selekcionirane različice HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo na lenakapavir. S selekcijo odpornosti *in vitro* z lenakapavirjem so določili 7 mutacij v CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S in T107N, in sicer posamezne ali v kombinaciji po dve. Fenotipska občutljivost za lenakapavir se je zmanjšala za 4- do > 3226-krat glede na divji tip virusa.

V kliničnih preskušanjih

Med preizkušankami v skupini z lenakapavirjem v preskušanju PURPOSE 1 sta se pojavili 2 novi okužbi (okužbi, ki sta se pojavili po začetku zdravljenja z lenakapavirjem za PrEP za HIV-1). Obe okužbi sta se pojavili po času primarne analize. Genotipizacija virusa pri eni od preizkušank ni pokazala substitucij virusnih kapsid, povezanih z odpornostjo na lenakapavir. Druga preizkušanka je imela prenizke virusne obremenitve za genotipizacijo.

Med preizkušanci v skupini z lenakapavirjem v preskušanju PURPOSE 2 so se pojavile 3 nove okužbe. Ena okužba se je pojavila po času primarne analize. Substitucije, povezane z odpornostjo na lenakapavir, so odkrili v virusih pri 3 preizkušancih, pri 2 v N74D in pri 1 v Q67H/K70R.

Navzkrižna odpornost

Protivirusno delovanje lenakapavirja *in vitro* je bilo določeno proti širokemu spektru mutantov, mestno-specifičnih za HIV-1, in izolatov HIV-1, pridobljenih od bolnikov, z odpornostjo proti 4 glavnim skupinam protiretrovirusnih učinkovin (NRTI, NNRTI, INSTI in PI; n = 58), pa tudi proti virusom, odpornim proti zaviralcem zorenja (n = 32), in virusom, odpornim proti skupini zaviralcev vstopa (EI – entry inhibitors) (fostemsavir, ibalizumab, maravirok in enfuvirtid; n = 42). Ti podatki so pokazali, da je lenakapavir ostal v celoti aktiven proti vsem testiranim različicam, s čimer je pokazal neprekrivajoč profil odpornosti. Poleg tega na protivirusno delovanje lenakapavirja pri izolatih bolnikov ni vplivala prisotnost naravno prisotnih polimorfizmov v Gag.

Učinki na elektrokardiogram

V temeljiti študiji QT/QTc z vzporedno zasnovo lenakapavir ni klinično pomembno vplival na interval QTcF. Pri supratrapevtski izpostavljenosti lenakapavirju (16-krat večja od terapevtske izpostavljenosti lenakapavirju) je bilo napovedano povprečno (zgornji 90-odstotni interval zaupanja) podaljšanje intervala QTcF 2,6 (4,8) ms; med opaženo koncentracijo lenakapavirja v plazmi in spremembo QTcF ni bila ugotovljena nobena povezava (p = 0,36).

Klinični podatki

Učinkovitost in varnost lenakapavirja pri preprečevanju okužbe s HIV-1 so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, z aktivno učinkovino nadzorovanih multinacionalnih preskušanjih (PURPOSE 1 in PURPOSE 2).

PURPOSE 1

To študijo so izvedli pri spolno aktivnih cispolnih ženskah. Preizkušanke so bile randomizirane na prejemanje lenakapavirja v skladu s priporočenim režimom odmerjanja (glejte preglednico 1, poglavje 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Yeytuo raztopina za injiciranje; n = 2134), emtricitabin/tenofoviralfenamid (FTC/TAF) enkrat na dan (n = 2136) ali emtricitabin/dizoproksiltenofovirjev fumarat (FTC/TDF) enkrat na dan (n = 1068) v razmerju 2 : 2 : 1.

Mediana starost preizkušank je bila 21 let (razpon 16–26); 99,9 % je bilo črne rase. Izhodiščne značilnosti pri randomiziranih preizkušankah so bile podobne kot pri presejani populaciji.

Učinkovitost lenakapavirja je bila dokazana s primerjavo pojava HIV-1 v skupini z lenakapavirjem in pojava HIV-1 v skupini s FTC/TDF. Novih okužb s HIV-1 niso opazili pri nobeni (0 %) preizkušanki v skupini z lenakapavirjem v primerjavi s 16 (1,5 %) preizkušankami v skupini s FTC/TDF. Lenakapavir kaže superiornost v primerjavi s FTC/TDF, s 100-% zmanjšanjem tveganja za okužbo s HIV-1 (preglednica 3).

Preglednica 3: Splošni izidi okužbe s HIV-1 v preskušanju PURPOSE 1

	Lenakapavir n = 2134	FTC/TDF n = 1068	Razmerje stopenj (95-% IZ)
Oseb-let	1939	949	-
Okužbe s HIV-1 (stopnja incidence na 100 oseb-let)	0 (0,00)	16 (1,69)	lenakapavir / FTC/TDF: 0,000 (0,000; 0,101) p < 0,0001

IZ = interval zaupanja

PURPOSE 2

Ta študija je bila izvedena pri spolno aktivnih cispolnih moških, transspolnih ženskah, transspolnih moških in spolno nebinarnih posameznikih. Preizkušanci so bili randomizirani na prejemanje lenakapavirja v skladu s priporočenim režimom odmerjanja (glejte preglednico 1, poglavje 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Yeytuo raztopina za injiciranje; n = 2179) ali FTC/TDF enkrat na dan (n = 1086) v razmerju 2 : 1.

Mediana starost preizkušancev je bila 29 let (razpon 17–74); 33 % je bilo bele rase; 27 % je bilo črne rase, 13 % je bilo Azijcev; 63 % je bilo hispanskega/latinoameriškega porekla; 22 % se jih je opredelilo kot spolno raznoliki (transspolne ženske, transspolni moški in spolno nebinarne osebe) in 1 % je bilo starih več kot 65 let. Izhodiščne značilnosti pri randomiziranih preizkušancih so bile podobne kot pri presejani populaciji.

Učinkovitost lenakapavirja je bila dokazana s primerjavo pojava HIV-1 v skupini z lenakapavirjem in pojava HIV-1 v skupini s FTC/TDF. Nove okužbe s HIV-1 so opazili pri 2 (0,1 %) preizkušancih v skupini z lenakapavirjem v primerjavi z 9 (0,8 %) preizkušanci v skupini s FTC/TDF. Lenakapavir kaže superiornost v primerjavi s FTC/TDF, z 89-% zmanjšanjem tveganja (preglednica 4). Okužbe s HIV-1 pri dveh preizkušancih, ki sta prejemale lenakapavir, so bile diagnosticirane s standardnim serološkim testiranjem na HIV.

Preglednica 4: Splošni izidi okužbe s HIV-1 v preskušanju PURPOSE 2

	Lenakapavir n = 2179	FTC/TDF n = 1086	Razmerje stopenj (95-% IZ)
Oseb-let	1938	967	-
Okužbe s HIV-1 (stopnja incidence na 100 oseb-let)	2 (0,1)	9 (0,93)	lenakapavir / FTC/TDF: 0,111 (0,024; 0,513) p = 0,00245

IZ = interval zaupanja

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z lenakapavirjem za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje okužbe s HIV-1 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Subkutana uporaba

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila absolutna biološka uporabnost po subkutani uporabi lenakapavirja 91 %. S subkutano aplikacijo lenakapavirja nastane depo zdravila, pri čemer se lenakapavir počasi sprošča z mesta aplikacije, največje koncentracije v plazmi pa se pojavijo 84 dni po odmerku.

Peroralna uporaba

Lenakapavir se po peroralni uporabi absorbira z največjo koncentracijo v plazmi približno 4 ure po dajanju lenakapavirja. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je absolutna biološka uporabnost po peroralni uporabi lenakapavirja majhna (približno od 4 do 7 %). Lenakapavir je substrat P-gp.

Vrednosti AUC, C_{max} in T_{max} za lenakapavir so bile po zaužitju obroka z nizko vsebnostjo maščob (~400 kcal, 25 % maščob) ali z visoko vsebnostjo maščob (~1000 kcal, 50 % maščob) primerljive s tistimi na tešče. Peroralni lenakapavir se lahko daje ne glede na hrano.

Farmakokinetični parametri

Ocene populacijskih farmakokinetičnih parametrov lenakapavirja po peroralni in subkutani uporabi pri odraslih in mladostnikih (s telesno maso najmanj 35 kg) so navedene v preglednici 5. Pri subkutanem dajanju lenakapavirja v trebuh ali stegno so dosežene podobne izpostavljenosti.

Preglednica 5: Farmakokinetični parametri lenakapavirja po peroralni in subkutani uporabi pri odraslih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo Yeytuo

Parameter povprečje (% CV) ^{a,b}	1. dan do konca 26. tedna	Stanje dinamičnega ravnovesja
AUC _{tau} (h•ng/ml)	188 112 (41,0)	257 332 (38,7)
C _{max} (ng/ml)	73,8 (55,6)	82,5 (48,4)
C _{trough} (ng/ml)	27,0 (58,3)	37,0 (60,7)

CV = koeficient variacije

a Simulirane izpostavljenosti z uporabo populacijske FK-analize.

b Povprečne koncentracije lenakapavirja v plazmi so dosegle zaviralni količnik 4 (IQ4; 4-krat več kot za beljakovine *in vitro* prilagojena 95-% učinkovita koncentracija), povezan s pomembno protivirusno aktivnostjo do 2. dne potrebnega režima uvedbe zdravljenja in so se ohranile nad IQ4 skozi celoten 26-tedenski interval odmerjanja.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve lenakapavirja v stanju dinamičnega ravnovesja je bil 1657 litrov na podlagi populacijske farmakokinetične analize. Lenakapavir se močno veže na plazemske beljakovine (99,8 %).

Biotransformacija

Po enkratnem intravenskem odmerku radioaktivno označenega lenakapavirja zdravim preiskovancem so 76 % celotne radioaktivnosti zaznali v blatu in < 1 % v urinu. Prevladujoča snov v plazmi (69 %) in blatu (33 %) je bila nespremenjen lenakapavir. Presnova je imela manjšo vlogo pri izločanju lenakapavirja. Lenakapavir se je presnavljal z oksidacijo, N-dealkilacijo, hidrogenacijo, hidrolizo amida, glukuronidacijo, konjugacijo heksoze, konjugacijo pentoze in konjugacijo glutationa, zlasti preko CYP3A in UGT1A1. Noben posamezen presnovek v obtoku ni predstavljal > 10 % izpostavljenosti zdravilu v plazmi.

Izločanje

Mediana razpolovnega časa po peroralni uporabi je bila od 10 do 12 dni, po subkutani uporabi pa od 8 do 12 tednov. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil sistemski očistek lenakapavirja 3,4 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika enkratnega odmerka lenakapavirja po peroralni uporabi je nelinearna in v razponu odmerkov od 50 do 1800 mg manj kot sorazmerna z odmerkom.

Farmakokinetika enkratnega odmerka lenakapavirja po subkutani injekciji (309 mg/ml) je v razponu odmerkov od 309 do 927 mg sorazmerna z odmerkom.

Druge posebne populacije

Starost, spol, spolna identiteta, rasa, etnična pripadnost in telesna masa

Populacijska farmakokinetična analiza z uporabo podatkov iz preskušanj pri odraslih, vključno z majhnim številom starejših preizkušancev ($n = 19$; starost od ≥ 65 do 78 let), in mladostnikov, ki so tehtali najmanj 35 kg, ni pokazala klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti lenakapavirju zaradi starosti, spola, določenega ob rojstvu, spolne identitete, rase, etnične pripadnosti ali telesne mase.

Jetrna okvara

Farmakokinetiko enkratnega 300-mg peroralnega odmerka lenakapavirja so ovrednotili v namenskem preskušanju 1. faze pri preizkušanih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu). Povprečne izpostavljenosti lenakapavirju (skupnemu in nevezanemu) so bile pri posameznikih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu) od 1,47-krat do 2,84-krat večje za AUC_{inf} oz. od 2,61-krat do 5,03-krat večje za C_{max} v primerjavi s posamezniki z normalnim delovanjem jeter. Vendar se na podlagi odziva na izpostavljenost lenakapavirju to povečanje ne šteje za klinično pomembno. Farmakokinetike lenakapavirja pri posameznikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) niso proučili (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka 300 mg lenakapavirja so ovrednotili v namenski študiji pri preizkušanih s hudo ledvično okvaro (ocenjeni očistek kreatinina ≥ 15 in < 30 ml/minuto). Izpostavljenosti lenakapavirju so se pri preizkušanih s hudo ledvično okvaro v primerjavi s preizkušanci z normalnim delovanjem ledvic povečale (84 % za AUC_{inf} oz. 162 % za C_{max}), vendar se povečanje ne šteje za klinično pomembno. Farmakokinetike lenakapavirja pri posameznikih s končno ledvično odpovedjo, vključno s tistimi na dializi, niso raziskali (glejte poglavje 4.2). Ker se približno 99,8 % lenakapavirja veže na beljakovine, se ne pričakuje, da bi dializa spremenila izpostavljenost lenakapavirju.

Nosečnost

Pri izpostavljenosti lenakapavirju med nosečnostjo in po porodu niso opazili klinično pomembnih sprememb v primerjavi z izpostavljenostmi lenakapavirju pri preizkušankah, ki niso bile noseče.

Dojenje

Mediano razmerje (Q1, Q3) koncentracije lenakapavirja v materinem mleku glede na materino plazmo pri preizkušankah (n = 102 ujemajočih se parov), ki so prejemale zdravilo Yeytuo, je bilo 0,52 (0,38; 0,77). Mediana (Q1, Q3) koncentracija v plazmi dojenčkov (n = 98) je bila 1,63 ng/ml (0,87; 2,85) v primerjavi z mediano (Q1, Q3) ujemajočo se koncentracijo v materini plazmi (n = 96) 65,65 ng/ml (46,00; 91,10). Mediano (Q1, Q3) razmerje lenakapavirja v plazmi med dojenčkom in materjo pri dojenčkih (n = 98 ujemajočih se parov), ki so jih dojile preizkušanke, ki so prejemale zdravilo Yeytuo, je bilo 0,02 (0,01; 0,05).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na razmnoževanje in razvoj niso pokazali posebnega tveganja za človeka.

V običajnih testih genotoksičnosti lenakapavir ni bil mutagen ali klastogen.

Lenakapavir ni bil kancerogen niti v 6-mesečni študiji na transgenskih miših rasH2 z odmerki do 300 mg/kg/odmerek enkrat na 13 tednov, kar je povzročilo približno 88-krat večjo izpostavljenost v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob priporočenem odmerku (RHD – Recommended Human Dose).

V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah so bili na mestih injiciranja pri živalih, ki so jim dali 927 mg/kg/odmerek vsakih 13 tednov, prisotni subkutani primarni sarkomi, inducirani z dajanjem lenakapavirja, ki so bili povezani s fibrozo in vnetjem. Pri 11/110 živalih so se sarkomi pojavili pri velikem odmerku, pri čemer je imela vsaka žival do 16 mest injiciranja – kar ustreza incidenci < 1 % vseh mest injiciranja pri živalih pri velikem odmerku. Koncentracije zdravila na depo mestih injiciranja je težko določiti, vendar sistemsko odmerek 927 mg/kg ustreza 44-kratniku izpostavljenosti pri ljudeh ob RHD. Pri ravni brez opaženega neželenega učinka (NOAEL – No-Observed Adverse Effect Level) 309 mg/kg/odmerek ustreza 25-kratniku izpostavljenosti pri ljudeh ob RHD. Podgane so nagnjene k tvorbi sarkomov na mestih subkutanega injiciranja, vendar ob upoštevanju dolgotrajnosti depoja zdravila pri ljudeh kliničnega pomena ni mogoče izključiti. Novotvorb, povezanih s sistemsko izpostavljenostjo lenakapavirju pri katerem koli odmerku, ni bilo.

Pri potomcih samic podgan in kuncev, ki so jim dajali lenakapavir med brejostjo, ni bilo opaziti toksikološko pomembnih učinkov na opazovane dogodke, kar zadeva razvoj ploda.

Pri podganah izpostavljenost lenakapavirju, ki je bila do 9-krat večja (pri samcih) in 6-krat večja (pri samicah) v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob RHD, ni vplivala na plodnost samcev in samic. Pri podganah in kuncih izpostavljenost, ki je bila do 20-krat oz. 159-krat večja v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob RHD, ni vplivala na embriofetalni razvoj. Pri podganah do 6-krat večja izpostavljenost v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob RHD ni vplivala na prenatalni in postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
kopovidon
magnezijev stearat (E572)
poloksamer

Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Yeytuo tablete so pakirane v plastenko iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki vsebuje poliestrski zvitek in sušilno sredstvo iz silikagela. Vsaka plastenka je pokrita z belo, za otroke varno polipropilensko navojno zaporko z indukcijsko zatesnjeno aluminijasto oblogo. Velikost pakiranja 4 tablete.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1976/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. avgust 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (RAZTOPINA ZA INJICIRANJE)****1. IME ZDRAVILA**

Yeytuo 464 mg raztopina za injiciranje
lenakapavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena enoodmerna viala vsebuje natrijev lenakapavirat, ki ustreza količini 463,5 mg lenakapavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi makrogol (E1521) in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

2 enoodmerni viali

2 igli za odvzem

2 injekcijski brizgi

2 injekcijski igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1976/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI (RAZTOPINA ZA INJICIRANJE)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Yeytuo 464 mg raztopina za injiciranje injekcija
lenakapavir
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTICA Z NAVODILI ZA UPORABO SAMO ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE (RAZTOPINA ZA INJICIRANJE)

1. IME ZDRAVILA

Yeytuo 464 mg raztopina za injiciranje
lenakapavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

463,5 mg/1,5 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

samo za zdravstvene delavce
NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA

VIALA × 2



INJEKCIJSKA BRIZGA × 2



18 G, 40-mm IGLA ZA ODVZEM × 2



22 G, 13-mm INJEKCIJSKA IGLA × 2



OPOMBA: vse komponente so za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

POZOR!

- Za celoten odmerek sta potrebni **DVE 1,5-ml injekciji**.
- Igla velikosti 18 G je namenjena **samo za odvzem**.

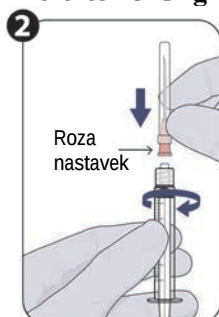
Prepričajte se, da:

- viala in pripravljena injekcijska brizga vsebujeta **rumeno do rjavo raztopino brez delcev**;
- vsebovani deli **niso poškodovani**;
- zdravilu **ni potekel rok uporabnosti**.

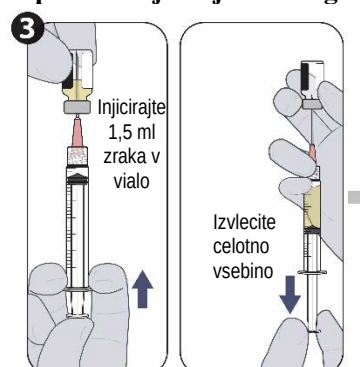
Pripravite vialo



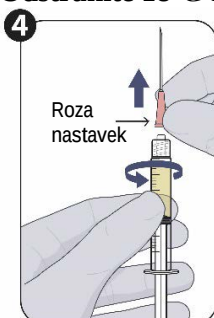
Pritrdite 18-G iglo za odvzem na injekcijsko brizgo



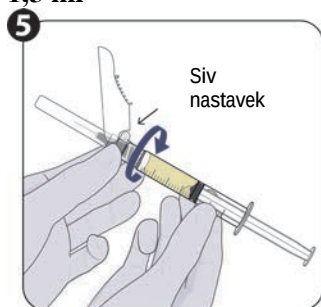
Napolnite injekcijsko brizgo



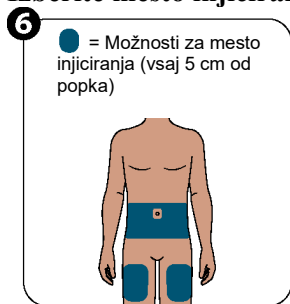
Odstranite 18-G iglo za odvzem z injekcijske brizge



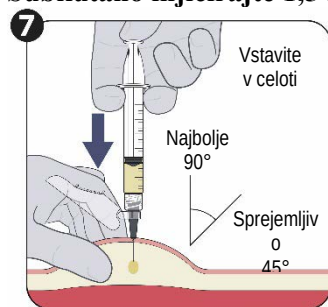
Pritrdite 22 G injekcijsko iglo na injekcijsko brizgo, iztisnite zračne mehurčke in napolnite do 1,5 ml



Izberite mesto injiciranja in ga očistite



Subkutano injicirajte 1,5 ml zdravila Yeytuo



Dajte 2. injekcijo



PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAKA NA PLASTENKI IN ŠKATLI (FILMSKO OBLOŽENA TABLETA)****1. IME ZDRAVILA**

Yeytuo 300 mg filmsko obložene tablete
lenakapavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev lenakapavirat, ki ustreza količini 300 mg lenakapavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

4 filmsko obložene tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1976/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yeytuo [samo škatla]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako [samo škatla]

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN
[samo škatla]

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (RAZTOPINA ZA INJICIRANJE)****1. IME ZDRAVILA**

Yeytuo 464 mg raztopina za injiciranje
lenakapavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena enoodmerna viala vsebuje natrijev lenakapavirat, ki ustreza količini 463,5 mg lenakapavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi makrogol (E1521) in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

2 enoodmerni viali

2 igli za odvzem

2 injekcijski brizgi

2 injekcijski igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1976/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTICA Z NAVODILI ZA UPORABO SAMO ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE (RAZTOPINA ZA INJICIRANJE)

1. IME ZDRAVILA

Yeytuo 464 mg raztopina za injiciranje
lenakapavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

463,5 mg/1,5 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

samo za zdravstvene delavce

NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA

VIALA × 2



INJEKCIJSKA BRIZGA × 2



18 G, 40-mm IGLA ZA ODVZEM × 2



22 G, 13-mm INJEKCIJSKA IGLA × 2



OPOMBA: vse komponente so za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

POZOR!

- Za celoten odmerek sta potrebni **DVE** subkutani 1,5-ml injekciji.
- Iгла velikosti 18 G je namenjena **samo za odvzem**.

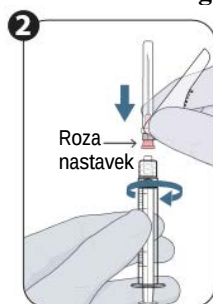
Prepričajte se, da:

- viala in pripravljena injekcijska brizga vsebujeta **rumeno do rjavo raztopino brez delcev**;
- vsebovani deli **niso poškodovani**;
- zdravilu **ni potekel rok uporabnosti**.

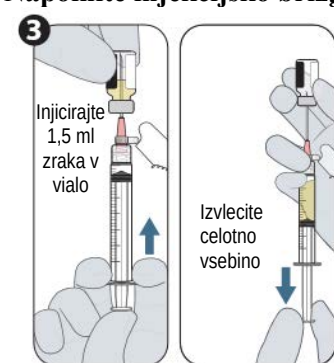
Pripravite vialo



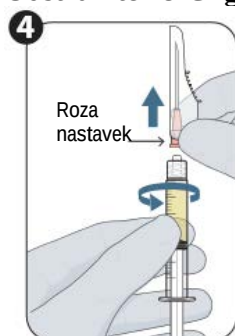
Pritrdite 18-G iglo za odvzem na injekcijsko brizgo



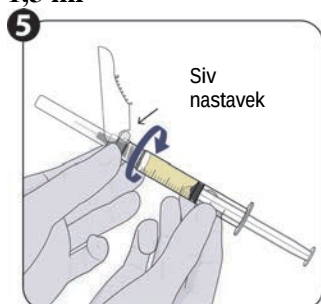
Napolnite injekcijsko brizgo



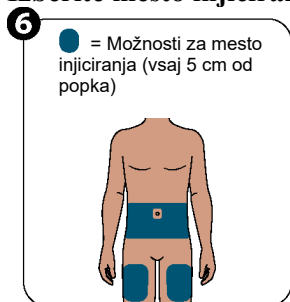
Odstranite 18-G iglo za odvzem z injekcijske brizge



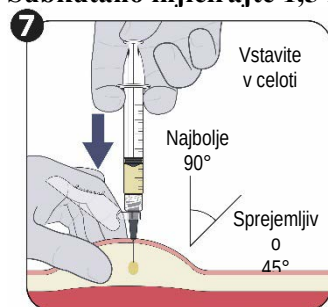
Pritrdite 22-G injekcijsko iglo na injekcijsko brizgo, iztisnite zračne mehurčke in napolnite do 1,5 ml



Izberite mesto injiciranja in ga očistite



Subkutano injicirajte 1,5 ml zdravila Yeytuo



Dajte 2. injekcijo



B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Yeytuo 464 mg raztopina za injiciranje lenakapavir

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yeytuo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Yeytuo
3. Kako se daje zdravilo Yeytuo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yeytuo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Yeytuo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Yeytuo vsebuje učinkovino lenakapavir. To je protiretrovirusno zdravilo z dolgim delovanjem, znano kot kapsidni zaviralec. Učinkovina v zdravilu Yeytuo, lenakapavir, se veže na beljakovine v zunanji ovojnici virusa HIV-1, s čimer onemogoči njegovo razmnoževanje in širjenje.

Zdravilo Yeytuo se uporablja za pomoč pri **preprečevanju okužbe s HIV-1 pri odraslih in mladostnikih**, ki tehtajo najmanj 35 kg in imajo povečano tveganje za okužbo s HIV-1. To se imenuje *profilaksa pred izpostavljenostjo (PrEP – pre-exposure prophylaxis)*. Uporabljati ga je treba v kombinaciji z varnejšimi spolnimi praksami.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Yeytuo

Zdravila Yeytuo ne smete prejeti

- če ste **alergični** na lenakapavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če **ne veste, ali imate HIV**. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yeytuo **morate opraviti test**, da se prepričate, da niste že okuženi s HIV. Zdravilo Yeytuo lahko prepreči okužbo s HIV samo, če še niste okuženi;
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - **rifampicin**, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza
 - **karbamazepin, fenitoin**, ki se uporabljata za preprečevanje epileptičnih napadov
 - **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi

→ Zdravila Yeytuo ne smete prejeti in zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če menite, da kar koli od tega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- **Zgolj jemanje zdravila Yeytuo morda ne bo preprečilo okužbe s HIV. Medtem ko prejimate zdravilo Yeytuo, sprejmite dodatne ukrepe za preprečevanje okužbe s HIV:**
 - vedno poskrbite za varnejši spolni odnos. Uporabljajte kondome, da zmanjšate stik s spermo, nožničnimi tekočinami ali krvjo;
 - igel in drugih pripomočkov za injiciranje ali uporabo drog si ne delite z drugimi in jih ne uporabite več kot enkrat;
 - opravite teste na druge spolno prenosljive okužbe, kot sta sifilis in gonoreja. V primeru teh okužb ste lahko bolj dovzetni za okužbo s HIV.
 - **Opravite test na HIV**, ko vam zdravnik ali medicinska sestra naroči. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yeytuo in pred vsakim injiciranjem morate opraviti test na HIV, ki mora biti negativen.
 - **Držite se vseh naročenih terminov**, da boste pravočasno prejeli injekcije zdravila Yeytuo. Če razmišljate o prenehanju zdravljenja z injekcijami, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro: prekinitev lahko poveča tveganje za okužbo s HIV. Če se odločite za prenehanje zdravljenja ali izpustite načrtovane injekcije, boste morda morali vzeti druga zdravila ali sprejeti previdnostne ukrepe za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV in morebitnega pojava virusne odpornosti.
 - **Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če menite, da ste se okužili s HIV. Morda bodo želeli opraviti dodatne teste, s katerimi se lahko prepričajo, da še vedno nimate HIV.
 - Če se vam pojavi gripi podobna bolezen, je to lahko znak, da ste se pred kratkim okužili s HIV. Znaki okužbe s HIV so lahko naslednji:
 - utrujenost,
 - zvišana telesna temperatura,
 - bolečine v sklepih ali mišicah,
 - glavobol,
 - bruhanje ali driska,
 - izpuščaj,
 - nočno znojenje,
 - povečane bezgavke v vratu ali dimljah.
- **Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro o kakršni koli gripi podobni bolezni**, ki se pojavi v obdobju enega meseca pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yeytuo ali kadar koli med jemanjem zdravila Yeytuo.
- Če imate dodatna vprašanja o načinu preprečevanja okužbe s HIV, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- **Zdravilo Yeytuo injekcija je zdravilo z dolgotrajnim delovanjem.**
Če prenehate prejemati injekcije zdravila Yeytuo, lahko lenakapavir (učinkovina v zdravilu Yeytuo) ostane v telesu še eno leto ali več po zadnjem injiciranju, **vendar je količina v telesu lahko premajhna, da bi vas ščitila pred okužbo s HIV.**
 - **Reakcije na mestu injiciranja zdravila Yeytuo.**
→ Na mestu injiciranja se lahko pojavi zatrdlina ali izboklina. V nekaterih primerih so bile te izbokline prisotne več kot eno leto, v nekaterih primerih pa se lahko zgodi, da morda sploh ne izginejo. Če izboklina ne izgine do naslednjega injiciranja, opozorite zdravnika. Za več informacij glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajte osebam, ki tehtajo manj kot 35 kg, ker ga pri teh posameznikih niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Yeytuo

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Yeytuo lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. Zato imajo lahko zdravilo Yeytuo ali druga zdravila manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik ali medicinska sestra prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave koncentracije v krvi.

Zdravila, ki jih ne smete nikoli uporabljati skupaj z zdravilom Yeytuo:

- **rifampicin** – uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza
- **karbamazepin, fenitoin** – uporabljata se za preprečevanje epileptičnih napadov
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi

→ Če jemljete katero od teh zdravil, **ne smete prejeti zdravila Yeytuo injekcija in o tem nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.**

Še zlasti obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete:

- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza, ki vsebujejo:
 - rifabutin ali rifapentin
- antikonvulzive, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov in vsebujejo:
 - okskarbazepin ali fenobarbital
- zdravila za zdravljenje migrene, ki vsebujejo:
 - dihidroergotamin ali ergotamin
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje impotence in pljučne hipertenzije in vsebujejo:
 - sildenafil ali tadalafil
- zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje impotence in vsebuje:
 - vardenafil
- kortikosteroide (znani tudi kot „steroidi“), ki se jemljejo peroralno ali dajejo z injekcijo in se uporabljajo za zdravljenje alergij, vnetnih črevesnih bolezni in drugih bolezni, ki vključujejo vnetje v vašem telesu in vsebujejo:
 - deksametazon ali hidrokortizon/kortizon
- zdravila za zniževanje holesterola, ki vsebujejo:
 - lovastatin ali simvastatin
- antiaritmike za zdravljenje težav s srcem, ki vsebujejo:
 - digoksin
- zdravila, ki se uporabljajo za pomoč pri spanju in vsebujejo:
 - midazolam ali triazolam
- antikoagulate, ki se uporabljajo za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov in vsebujejo:
 - rivaroksaban, dabigatran ali edoksaban

→ **Povejte zdravniku ali medicinski sestri, če uporabljate katero od teh zdravil ali če med zdravljenjem z zdravilom Yeytuo začete jemati katero od teh zdravil. Ne prekinite nobenega zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom ali medicinsko sestro.**

Zdravilo Yeytuo je zdravilo z dolgotrajnim delovanjem. Če se po pogovoru z zdravnikom ali medicinsko sestro odločite, da prenehate z zdravljenjem s tem zdravilom, morate vedeti, da lahko nizke ravni lenakapavirja ostanejo v vašem sistemu še več mesecev po zadnji injekciji. Na nekatera

druga zdravila lahko vplivajo nizke ravni lenakapavirja v vašem sistemu, če jih vzamete v 9 mesecih po zadnji injekciji zdravila Yeytuo. Ko prenehate z zdravljenjem z zdravilom Yeytuo, se morate posvetovati z zdravnikom ali medicinsko sestro glede tega, ali so druga zdravila varna za vas.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če dojite ali razmišljate o dojenju, se o tem posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo Yeytuo vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo Yeytuo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na injekcijo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako se daje zdravilo Yeytuo

Preden začnete zdravljenje z zdravilom Yeytuo in pred vsakim injiciranjem **morate imeti negativen test na HIV**.

Ko boste začeli z zdravljenjem z zdravilom Yeytuo, boste zaužili tablete, zdravnik ali medicinska sestra pa vam bosta dala injekciji pod kožo (subkutano). Po tem boste prejeli injekcije vsakih 6 mesecev.

1. dan:

- **dve tableti**, ki ju zaužijete. Zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje;
- **dve injekciji**, ki vam ju bo dal zdravnik ali medicinska sestra. Injekciji vam bodo dali hkrati, najmanj 5 centimetrov narazen, in jih boste lahko prejeli v trebuh ali stegno.

2. dan:

- **dve tableti**, ki ju zaužijete, kot je opisano zgoraj.

Vsaki 6 mesecev:

- **dve injekciji**, ki vam ju bo dal zdravnik ali medicinska sestra, kot je opisano zgoraj.

Če težko pogoltnete celo tableto, jo lahko razpolovite. Obe polovici tablete vzemite eno za drugo, da prejmete celoten odmerek. Razpolovljene tablete ne shranite.

Pomembno je, da se držite dogovorjenih terminov vsakih 6 mesecev (26 tednov), da boste prejeli injekcije zdravila Yeytuo. To vas bo še naprej pomagalo ščititi pred okužbo s HIV.

- Z zdravnikom ali medicinsko sestro se dogovorite za termin, da boste naslednje injekcije prejeli pravočasno.
- Naslednje injekcije morate prejeti v roku 28 tednov od zadnje injekcije.

Če ste prejeli preveč zdravila Yeytuo injekcija

To zdravilo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, zato je malo verjetno, da ga boste prejeli preveč. Če ste zaskrbljeni, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če izpustite termin za prejem zdravila Yeytuo injekcija

- Če menite, da na termin za injiciranje ne boste mogli priti, čim prej sporočite zdravniku ali medicinski sestri, da se pogovorite o možnostih. Če morate odložiti načrtovani termin za injiciranje, lahko začasno vzamete zdravilo Yeytuo tablete.
- **Uporaba zdravila Yeytuo tablete, če morate odložiti termin za injiciranje**
 - **Dokler ne začnete znova z injicijami, zaužijte eno tableto vsakih 7 dni.** Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje.
 - Pomembno je, da z jemanjem zdravila Yeytuo nadaljujete po priporočilih zdravnika ali medicinske sestre.

Če izpustite tableto ali po jemanju bruha, preberite navodilo za uporabo zdravila Yeytuo tablete, da ugotovite, kaj morate storiti.

Ne prenehajte s prejetjem zdravila Yeytuo injekcije, ne da bi se posvetovali z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Prejemajte zdravilo Yeytuo injekcije tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik ali medicinska sestra. Ne prenehajte z zdravljenjem, če vam tako ne naroči zdravnik ali medicinska sestra. Če izpustite injekcije ali tablete zdravila Yeytuo, se poveča tveganje za okužbo s HIV.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- **Reakcije na mestu injiciranja zdravila Yeytuo**
Simptomi lahko vključujejo:
 - zatrdlino ali izboklino, ki lahko izgine pozneje kot druge reakcije na mestu injiciranja ali morda sploh ne izgine
 - bolečino in nelagodje
 - vnetne reakcije, kot so pordelost, srbečica in oteklina
 - odprto razjedo na koži

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yeytuo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yeytuo

Učinkovina je lenakapavir. Ena enodmerna viala vsebuje 463,5 mg lenakapavirja.

Druge sestavine zdravila so

makrogol (E1521), voda za injekcije.

Izgled zdravila Yeytuo in vsebina pakiranja

Zdravilo Yeytuo raztopina za injiciranje (injekcija) je bistra, rumena do rjava raztopina brez vidnih delcev. Zdravilo Yeytuo je na voljo v dveh steklenih vialah, od katerih vsaka vsebuje 1,5 ml raztopine za injiciranje. Ti viali sta vključeni v komplet za injiciranje, ki vsebuje tudi 2 igli za odvzem (pripomoček, ki bo zdravniku ali medicinski sestri omogočil, da zdravilo Yeytuo povleče iz vial), 2 injekcijski brizgi za enkratno uporabo in 2 injekcijski igli.

Komplet za injiciranje vsebuje igli za odvzem, ki sta lahko dobavljeni z varovalom ali brez njega. Prisotnost ali odsotnost varovala ne spremeni, kako se pripravi injekcija zdravila Yeytuo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

**Navodila za uporabo zdravila – Yeytuo 464 mg raztopina za injiciranje
(igla za odvzem brez varovala)**

Eno pakiranje vsebuje

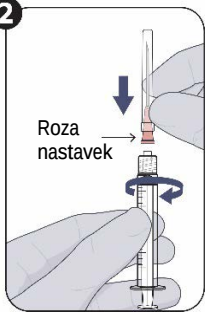
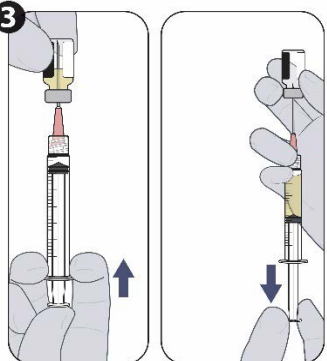
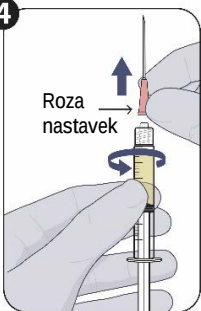
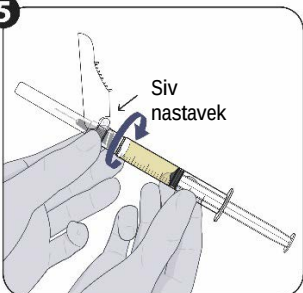
2 × viala	
2 × injekcijska brizga	
2 × 18 G, 40-mm igla za odvzem	
2 × 22 G, 13-mm injekcijska igla	

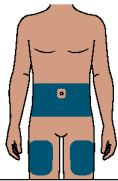
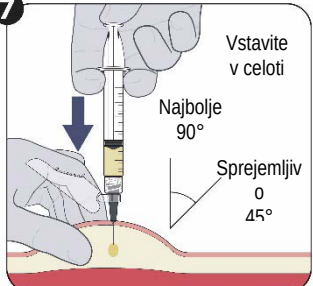
Vse komponente so za enkratno uporabo.

Za celotni odmerek sta potrebni **dve subkutani injekciji po 1,5 ml**. Igla velikosti 18 G je namenjena **samo za odvzem**.

Prepričajte se, da:

- viala vsebuje **rumeno do rjavo raztopino brez delcev**;
- vsebovani deli **niso poškodovani**;
- zdravilu **ni potekel rok uporabnosti**.

1. Pripravite vialo	
	Odstranite zaporko.
	Z alkoholnim robčkom obrišite zamašek viala.
2. Pritrdite 18-G iglo za odvzem na injekcijsko brizgo	
	
3. Napolnite injekcijsko brizgo	
	• Injicirajte 1,5 ml zraka v vialo. • Izvlecite celotno vsebino.
4. Odstranite 18-G iglo za odvzem z injekcijske brizge	
	
5. Pritrdite 22 G injekcijsko iglo na injekcijsko brizgo, iztisnite zračne mehurčke in napolnite do 1,5 ml	
	

6. Izberite mesto injiciranja in ga očistite	
6 ● = Možna mesta injiciranja (vsaj 5 cm od popka) 	Možna mesta injiciranja (vsaj 5 cm od popka)
7. Subkutano injicirajte 1,5 ml zdravila Yeytuo	
7 	
8. Dajte 2. injekcijo	
8 	

**Navodila za uporabo zdravila – Yeytuo 464 mg raztopina za injiciranje
(igla za odvzem z varovalom)**

Eno pakiranje vsebuje

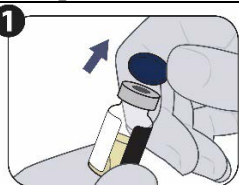
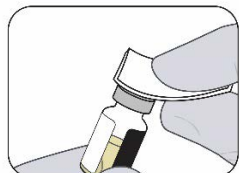
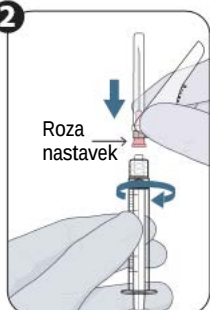
2 × viala	
2 × injekcijska brizga	
2 × 18 G, 40-mm igla za odvzem	
2 × 22 G, 13-mm injekcijska igla	

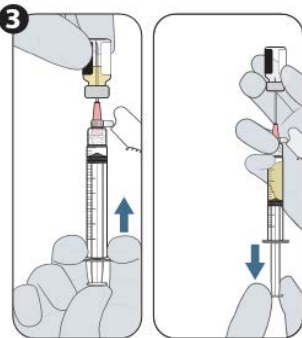
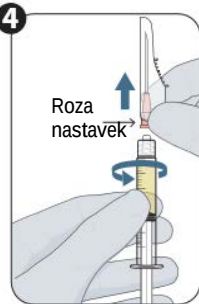
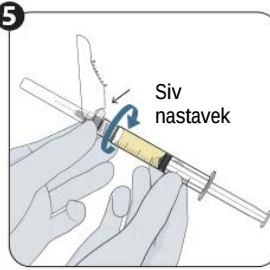
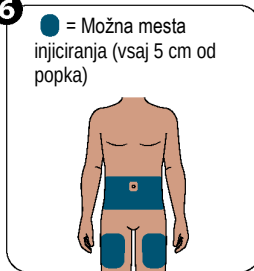
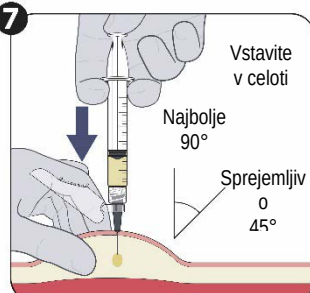
Vse komponente so za enkratno uporabo.

Za celotni odmerek sta potrebni **dve subkutani injekciji po 1,5 ml**. Igla velikosti 18 G je namenjena **samo za odvzem**.

Prepričajte se, da:

- viala vsebuje **rumeno do rjavo raztopino brez delcev**;
- vsebovani deli **niso poškodovani**;
- zdravilu **ni potekel rok uporabnosti**.

1. Pripravite vialo	
 	Odstranite zaporko.
	Z alkoholnim robčkom obrišite zamašek viala.
2. Pritrdite 18-G iglo za odvzem na injekcijsko brizgo	
	

3. Napolnite injekcijsko brizgo	
	• Injicirajte 1,5 ml zraka v vialo. • Izvlecite celotno vsebino.
4. Odstranite 18-G iglo za odvzem z injekcijske brizge	
	
5. Pritrdite 22-G injekcijsko iglo na injekcijsko brizgo, iztisnite zračne mehurčke in napolnite do 1,5 ml	
	
6. Izberite mesto injiciranja in ga očistite	
	Možna mesta injiciranja (vsaj 5 cm od popka)
7. Subkutano injicirajte 1,5 ml zdravila Yeytuo	
	

8. Dajte 2. injekcijo

8



Navodilo za uporabo

Yeytuo 300 mg filmsko obložene tablete lenakapavir

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yeytuo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Yeytuo
3. Kako jemati zdravilo Yeytuo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yeytuo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Yeytuo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Yeytuo vsebuje učinkovino lenakapavir. To je protiretrovirusno zdravilo z dolgim delovanjem, znano kot kapsidni zaviralec. Učinkovina v zdravilu Yeytuo, lenakapavir, se veže na beljakovine v zunanji ovojnici virusa HIV-1, s čimer onemogoči njegovo razmnoževanje in širjenje.

Zdravilo Yeytuo se uporablja za pomoč pri **preprečevanju okužbe s HIV-1 pri odraslih in mladostnikih**, ki tehtajo najmanj 35 kg in imajo povečano tveganje za okužbo s HIV-1. To se imenuje *profilaksa pred izpostavljenostjo (PrEP – pre-exposure prophylaxis)*. Uporabljati ga je treba v kombinaciji z varnejšimi spolnimi praksami.

Zdravnik vam bo svetoval, da vzamete zdravilo Yeytuo tablete, ko boste prvič prejeli zdravilo Yeytuo injekcije.

Če prejemate zdravilo Yeytuo injekcije, vendar načrtujete, da boste izpustili načrtovani termin za injekcije zdravila Yeytuo, lahko vzamete zdravilo Yeytuo tablete, dokler ne boste znova prejeli injekcij (glejte poglavje 3).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Yeytuo

Ne jemljite zdravila Yeytuo

- če ste **alergični** na lenakapavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če **ne veste, ali imate HIV**. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yeytuo **morate opraviti test**, da se prepričate, da niste že okuženi s HIV. Zdravilo Yeytuo lahko prepreči okužbo s HIV samo, če še niste okuženi;
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - **rifampicin**, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza

- **karbamazepin, fenitoin**, ki se uporabljata za preprečevanje epileptičnih napadov
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi

→ Zdravila Yeytuo ne smete vzeti in zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če menite, da kar koli od tega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- **Zgolj jemanje zdravila Yeytuo morda ne bo preprečilo okužbe s HIV. Medtem ko prejimate zdravilo Yeytuo, sprejmite dodatne ukrepe za preprečevanje okužbe s HIV:**
 - vedno poskrbite za varnejši spolni odnos. Uporabljajte kondome, da zmanjšate stik s spermo, nožničnimi tekočinami ali krvjo;
 - igel in drugih pripomočkov za injiciranje ali uporabo drog si ne delite z drugimi in jih ne uporabite več kot enkrat;
 - opravite teste na druge spolno prenosljive okužbe, kot sta sifilis in gonoreja. V primeru teh okužb ste lahko bolj dovzetni za okužbo s HIV.
- **Opravite test na HIV**, ko vam zdravnik ali medicinska sestra naroči. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yeytuo in pred vsakim injiciranjem morate opraviti test na HIV, ki mora biti negativen.
- **Držite se vseh naročenih terminov**, da boste pravočasno prejeli injekcije zdravila Yeytuo. Če razmišljate o prenehanju zdravljenja z injekcijami, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro: prekinitev lahko poveča tveganje za okužbo s HIV. Če prekinete zdravljenje ali izpustite načrtovane injekcije, boste morda morali vzeti druga zdravila ali sprejeti previdnostne ukrepe za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV in morebitnega pojava virusne odpornosti.
- **Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če menite, da ste se okužili s HIV. Morda bodo želeli opraviti dodatne teste, s katerimi se lahko prepričajo, da še vedno nimate HIV.
- Če se vam pojavi gripi podobna bolezen, je to lahko znak, da ste se pred kratkim okužili s HIV. Znaki okužbe s HIV so lahko naslednji:
 - utrujenost,
 - zvišana telesna temperatura,
 - bolečine v sklepih ali mišicah,
 - glavobol,
 - bruhanje ali driska,
 - izpuščaj,
 - nočno znojenje,
 - povečane bezgavke v vratu ali dimljah.

→ **Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro o kakršni koli gripi podobni bolezni**, ki se pojavi v obdobju enega meseca pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yeytuo ali kadar koli med jemanjem zdravila Yeytuo.

Če imate dodatna vprašanja o načinu preprečevanja okužbe s HIV, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajte osebam, ki tehtajo manj kot 35 kg, ker ga pri teh posameznikih niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Yeytuo

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Yeytuo lahko medsebojno deluje z drugimi

zdravili. Zato imajo lahko zdravilo Yeytuo ali druga zdravila manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik ali medicinska sestra prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave koncentracije v krvi.

Zdravila, ki jih ne smete nikoli uporabljati skupaj z zdravilom Yeytuo:

- **rifampicin** – uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza
- **karbamazepin, fenitoin** – uporabljata se za preprečevanje epileptičnih napadov
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi

→ Če jemljete katero koli od teh zdravil, **ne jemljite zdravila Yeytuo in o tem nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.**

Še zlasti obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete:

- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza, ki vsebujejo:
 - rifabutin ali rifapentin
- antikonvulzive, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov in vsebujejo:
 - okskarbazepin ali fenobarbital
- zdravila za zdravljenje migrene, ki vsebujejo:
 - dihidroergotamin ali ergotamin
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje impotence in pljučne hipertenzije in vsebujejo:
 - sildenafil ali tadalafil
- zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje impotence in vsebuje:
 - vardenafil
- kortikosteroide (znani tudi kot „steroidi“), ki se jemljejo peroralno ali dajejo z injekcijo in se uporabljajo za zdravljenje alergij, vnetnih črevesnih bolezni in drugih bolezni, ki vključujejo vnetje v vašem telesu in vsebujejo:
 - deksametazon ali hidrokortizon/kortizon
- zdravila za zniževanje holesterola, ki vsebujejo:
 - lovastatin ali simvastatin
- antiaritmike za zdravljenje težav s srcem, ki vsebujejo:
 - digoksin
- zdravila, ki se uporabljajo za pomoč pri spanju in vsebujejo:
 - midazolam ali triazolam
- antikoagulate, ki se uporabljajo za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov in vsebujejo:
 - rivaroksaban, dabigatran ali edoksaban

→ **Povejte zdravniku ali medicinski sestri, če uporabljate katero od teh zdravil ali če med zdravljenjem z zdravilom Yeytuo začete jemati katero od teh zdravil. Ne prekinite nobenega zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom ali medicinsko sestro.**

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če dojite ali razmišljate o dojenju, se o tem posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo Yeytuo vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo Yeytuo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Yeytuo

Preden začnete zdravljenje z zdravilom Yeytuo in pred vsakim injiciranjem, **morate imeti negativen test na HIV**.

Ko boste začeli z zdravljenjem z zdravilom Yeytuo, boste zaužili tablete, zdravnik ali medicinska sestra pa vam bosta dala injekciji pod kožo (subkutano). Po tem boste prejeli injekcije vsakih 6 mesecev.

1. dan:

- **dve tableti**, ki ju zaužijete. Zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje;
- **dve injekciji**, ki vam ju bo dal zdravnik ali medicinska sestra. Injekciji vam bodo dali hkrati, najmanj 5 centimetrov narazen, in jih boste lahko prejeli v trebuh ali stegno.

2. dan:

- **dve tableti**, ki ju zaužijete, kot je opisano zgoraj.

Vsaki 6 mesecev:

- **dve injekciji**, ki vam ju bo dal zdravnik ali medicinska sestra, kot je opisano zgoraj.

Če težko pogoltnete celo tableto, jo lahko razpolovite. Obe polovici tablete vzemite eno za drugo, da prejmete celoten odmerek. Razpolovljene tablete ne shranite.

Pomembno je, da vsaki 6 mesecev (26 tednov) pridete na načrtovani termin, da boste prejeli injekcije zdravila Yeytuo. To vas bo še naprej pomagalo ščititi pred okužbo s HIV.

- Z zdravnikom ali medicinsko sestro se dogovorite za termin, da boste naslednje injekcije prejeli pravočasno.
- Naslednje injekcije morate prejeti v roku 28 tednov od zadnje injekcije.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Yeytuo, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Če ste zaužili odmerek zdravila Yeytuo, večji od priporočenega, morda obstaja večje tveganje za pojav možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki).

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka zdravila Yeytuo.

Če ste pozabili vzeti tablete, se takoj posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Če bruhate v 3 urah po zaužitju zdravila Yeytuo tablete, se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro in vzemite še dve tableti. Če bruhate več kot 3 ure po jemanju zdravila Yeytuo, vam tablet ni treba vzeti do naslednje načrtovane tablete ali injekcije.

Če izpustite termin za prejem zdravila Yeytuo injekcija

- Če menite, da na termin za injiciranje ne boste mogli priti, čim prej sporočite zdravniku ali medicinski sestri, da se pogovorite o možnostih. Če morate izpustiti načrtovani termin za injiciranje, lahko začasno vzamete zdravilo Yeytuo tablete.
- **Uporaba zdravila Yeytuo tablete, če morate izpustiti termin za injiciranje**
 - **Dokler ne začnete znova z injekcijami, zaužijte eno tableto vsaki 7 dni.** Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

- Pomembno je, da z jemanjem zdravila Yeytuo nadaljujete po priporočilih zdravnika ali medicinske sestre.

Ne prenehajte jemati zdravila Yeytuo, ne da bi se posvetovali z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Yeytuo jemljite tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik. Ne prenehajte z zdravljenjem, če vam tako ne naroči zdravnik. Če izpustite injekcije ali tablete zdravila Yeytuo, se poveča tveganje za okužbo s HIV.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yeytuo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki plastenke poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yeytuo

Učinkovina je lenakapavir. Ena tableta vsebuje natrijev lenakapavirat, ki ustreza količini 300 mg lenakapavirja.

Druge sestavine zdravila so

Jedro tablete

Manitol (E421), mikrokristalna celuloza (E460), natrijeva kroskarmeloza (E468), kopovidon, magnezijev stearat (E572), poloksamer (glejte poglavje 2, *Zdravilo Yeytuo vsebuje natrij*).

Filmska obloga

Polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol (E1521), smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Yeytuo in vsebina pakiranja

Zdravilo Yeytuo filmsko obložene tablete so filmsko obložene tablete bež barve, v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako „GSI“ na eni strani tablete in „62L“ na drugi strani tablete. Zdravilo Yeytuo je na voljo v plastenki s 4 tabletami. Vsaka plastenka vsebuje sušilno sredstvo iz silikagela, ki ga morate za zaščito tablet hraniti v plastenki. Sušilno sredstvo iz silikagela je v posebni vrečki, ki je ne smete zaužiti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irška

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O ZAHTEVKU ZA ENOLETNO TRŽNO ZAŠČITO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **enoletni tržni zaščiti**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je pregledal podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer je upošteval določbe člena 14(11) Uredbe (ES) št. 726/2004, in meni, da nova terapevtska indikacija prinaša pomembno klinično korist v primerjavi z obstoječimi terapijami, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.