

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yeytuo 464 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En endosinjektionsflaska på 1,5 ml innehåller lenakapavirnatium motsvarande 463,5 mg lenakapavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, gul till brun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Yeytuo injektion är avsedd att användas i kombination med säkrare sex som preexpositionsprofylax (PrEP) för att minska risken för sexuellt överförd hiv-1-infektion hos vuxna och ungdomar med ökad risk för hiv-1-infektion och som väger minst 35 kg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Yeytuo ska förskrivas av vårdpersonal med erfarenhet av behandling av hiv-prevention.

Varje injektion ska administreras av sjukvårdspersonal.

Alla personer måste screenas för hiv-1 innan behandling med lenakapavir påbörjas, före varje efterföljande injektion och dessutom när det anses vara kliniskt lämpligt (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ett kombinerat antigen/antikroppstest och ett hiv-RNA-baserat test ska vara negativa. Förskrivare rekommenderas att utföra båda testerna, även om resultatet av det hiv-RNA-baserade testet blir tillgängligt efter insättningen av lenakapavir. Om en kombinerad teststrategi som inbegriper båda testerna inte är tillgänglig ska testningen följa lokala riktlinjer.

Innan Yeytuo-behandling påbörjas ska hälso- och sjukvårdspersonal identifiera personer för vilka det erforderliga doseringsschemat- för inledande behandling och fortsatta injektioner var sjätte månad- är lämpligt, samt informera dem om vikten av att komma på de schemalagda doseringsbesöken (se avsnitt 4.4).

Dosering

Doseringsschemat för vuxna och ungdomar som väger minst 35 kg består av en erforderlig inledande dosering (subkutana injektioner och orala tabletter) följt av fortsättningsdosering (subkutana injektioner) en gång var sjätte månad (tabell 1).

Orala tabletter kan tas med eller utan mat (se produktresumén för Yeytuo tablett).

Tabell 1: Doseringsschema för inledande behandling och fortsättningsbehandling med lenakapavir

Tid	
Dos av lenakapavir: inledande behandling^a	
Dag 1	927 mg subkutan injektion (2 x 1,5 ml injektioner ^b) 600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 2	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dos av lenakapavir: fortsättningsbehandling	
Var sjätte månad (26 veckor) ^c +/- 2 veckor	927 mg subkutan injektion (2 x 1,5 ml injektioner ^b)

a Det fullständiga doseringsschemat för inledande behandling, bestående av subkutana injektioner och orala tabletter, krävs: effekten av lenakapavir har endast fastställts med detta doseringsschema.

b Två injektioner, varav den andra injektionen minst 5 centimeter från den första (se Administreringsätt).

c Från dagen för den senaste injektionen.

Missad dos

Förväntade försenade injektioner

Om den planerade 6-månadersinjektionen förväntas bli försenad med mer än 2 veckor under fortsättningsbehandlingen kan lenakapavir-tabletter användas som en tillfällig oral överbryggande behandling (i upp till 6 månader vid behov) tills injektionerna återupptas. Oral överbryggande behandling ska påbörjas inom 26 till 28 veckor efter den sista injektionen. Doseringsschemat är 300 mg (1 tablett) som tas peroralt en gång var sjunde dag. Återuppta fortsättningsbehandlingens injektion inom 7 dagar efter den sista perorala dosen (se tabell 1).

Missade injektioner

Om mer än 28 veckor har gått sedan den senaste injektionen under den fortsatta behandlingsperioden, och lenakapavir-tabletter inte har tagits som oral överbryggande behandling, ska doseringsschemat för inledande behandling börjas om från dag 1 (se tabell 1).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av lenakapavir krävs för äldre personer. Det finns begränsade data om användningen av lenakapavir hos personer från 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av lenakapavir krävs för personer med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) ≥ 15 ml/min). Lenakapavir har inte studerats hos personer med terminal njursjukdom (CrCl < 15 ml/min eller som står på njurersättningsterapi) (se avsnitt 5.2). Därför ska lenakapavir användas med försiktighet hos dessa personer.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av lenakapavir krävs för personer med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B). Lenakapavir har inte studerats hos personer med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 5.2). Lenakapavir ska därför användas med försiktighet hos dessa personer.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lenakapavir för barn och ungdomar som väger mindre än 35 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Endast för subkutan användning.

Lenakapavir -injektioner får endast administreras subkutant i buken eller låret (två injektioner, varav den andra injektionen minst 5 centimeter från den första) av hälso- och sjukvårdspersonal (se avsnitt 6.6). Administrera INTE intradermalt (se avsnitt 4.4).

För anvisningar gällande beredning och administrering, se ”Bruksanvisning” i bipacksedeln. ”Bruksanvisning” återfinns också som ett medföljande kort i injektionssetet.

Efter injektion av lenakapavir bildas en subkutan läkemedelsdepå varigenom lenakapavir långsamt frisätts från administreringsstället. Hos vissa personer kan detta leda till en knöl på injektionsstället (se avsnitt 4.8 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av personer med okänd hiv-1-status (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av starka inducerare av CYP3A, P-gp, och UGT1A1, såsom:

- antimykobakteriella medel: rifampicin
 - antiepileptika: karbamazepin, fenytoin
 - växtbaserade läkemedel: johannesört (*Hypericum perforatum*)
- (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Förebyggande strategi

Yeytuo ska endast användas för att förebygga hiv-1-infektion hos personer som har bekräftats vara hiv-negativa. Hiv-1-statusen ska vara kontrollerat negativ innan lenakapavir sätts in. Personer ska testas på nytt för hiv-1 före varje efterföljande injektion av lenakapavir, och dessutom vid behov.

Om nylig (< 1 månad) exponering för hiv-1 misstänks eller kliniska symtom som överensstämmer med akut hiv-1-infektion föreligger ska hiv-1-statusen kontrolleras på nytt.

Yeytuo ska användas för att förhindra hiv-1-infektion som en del av en strategi för att minska risken för sexuellt överförbara infektioner. Personer ska identifieras för vilka det erforderliga doseringsschemat för inledande behandling och fortsatta injektioner var sjätte månad är lämpligt. Underlåtenhet att följa det erforderliga doseringsschemat för inledande behandling och fortsättningsbehandling (se avsnitt 4.2) kan leda till hiv-1-infektion. Personer ska få rådgivning och stöd för att säkerställa följsamhet till administrationsschemat för lenakapavir, om användning av andra åtgärder för att förebygga sexuellt överförbara infektioner, samt om vikten av att testa sig för hiv-1 och andra sexuellt överförbara infektioner.

Genomsnittliga plasmakoncentrationer av lenakapavir associerade med signifikant antiviral aktivitet uppnåddes på dag 2 av den nödvändiga initiala doseringen, och bibehölls under doseringsintervallet på 26 veckor (se avsnitt 5.2). Den exakta tiden från start av lenakapavir för hiv-1 PrEP till maximalt skydd mot hiv-1-infektion är okänd.

Risk för resistens

Lenakapavir kanske inte alltid är effektivt för att förebygga hiv-1-infektion (se avsnitt 5.1). Det finns en risk för att utveckla resistens mot lenakapavir om en person får hiv-1 antingen före eller under behandling med Yeytuo, eller efter avslutad behandling med Yeytuo. För att minimera denna risk är det viktigt att bekräfta hiv-1-negativ status före varje efterföljande injektion, och dessutom när det anses vara kliniskt lämpligt. Yeytuo utgör inte ensamt en komplett behandlingsregim för hiv-1 och mutationer har uppstått hos vissa personer med oupptäckt hiv-1-infektion som endast tagit Yeytuo.

Personer som bekräftas ha hiv-1 måste omedelbart påbörja en fullständig hiv-1-behandlingsregim för att minska risken för att utveckla resistens.

Långverkande egenskaper

Restkoncentrationer av lenakapavir kan finnas kvar i den systemiska cirkulationen hos personer under längre perioder (upp till 12 månader eller längre).

Dessa koncentrationer kan påverka exponeringen av andra läkemedel (d.v.s. känsliga CYP3A- eller P-gp-substrat) som sätts in inom 9 månader efter den sista subkutana dosen av lenakapavir (se avsnitt 4.5).

Om lenakapavir-behandlingen avbryts och det är kliniskt lämpligt att fortsätta med PrEP ska alternativa former av PrEP övervägas och påbörjas inom 28 veckor efter den sista lenakapavir-injektionen.

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället vid felaktig administrering

Felaktig administrering (intradermal injektion) har förknippats med allvarliga reaktioner på injektionsstället, inklusive nekros och sår. Injektioner av Yeytuo ska endast administreras subkutant (se avsnitt 4.2).

Långdragna eller permanenta knutor och indurationer på injektionsstället

Administrering av Yeytuo kan resultera i lokala reaktioner på injektionsstället, som knutor och indurationer. Hälso- och sjukvårdspersonal ska informera patienterna om att knutor och indurationer på injektionsstället kan ta längre tid att gå tillbaka än andra reaktioner på injektionsstället. De kan även bli permanenta (se avsnitt 4.8). Mekanismen bakom kvarvarande knutor på injektionsstället hos vissa individer är inte helt klarlagd, men kan vara relaterad till den subkutana läkemedelsdepån och en associerad främmandekroppsreaktion på injektionsstället. Kvarstående reaktioner på injektionsstället ska följas upp kliniskt.

Samtidigt administrering av andra läkemedel

Samtidig administrering av läkemedel som är måttliga inducerare av CYP3A och P-gp rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av läkemedel som är starka hämmare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 tillsammans (d.v.s. alla tre vägar) rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektion, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på lenakapavirs farmakokinetik

Lenakapavir är ett substrat för CYP3A, P-gp och UGT1A1. Starka inducerare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 kan signifikant minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir, vilket kan resultera i minskad effekt av lenakapavir. Samtidig administrering av lenakapavir med starka inducerare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Måttliga inducerare av CYP3A och P-gp kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir. Samtidig administrering av lenakapavir med måttliga inducerare av CYP3A och P-gp rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Starka hämmare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 tillsammans (d.v.s. alla tre vägar) kan öka plasmakoncentrationerna av lenakapavir signifikant och därför rekommenderas inte samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

Starka hämmare av CYP3A4 ensamma eller starka hämmare av CYP3A4 och P-gp tillsammans resulterar inte i kliniskt betydelsefull ökad exponering av lenakapavir.

Lenakapavirs effekt på andra läkemedels farmakokinetik

Lenakapavir är en måttlig hämmare av CYP3A och en P-gp-hämmare. Försiktighet bör vidtas om lenakapavir administreras samtidigt med ett känsligt CYP3A- och/eller P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt index. Lenakapavir är inte en kliniskt betydelsefull hämmare av BCRP och hämmar inte OATP.

Kliniska data om läkemedelsinteraktioner för lenakapavir som substrat kommer från studier med oralt lenakapavir. Kliniska data om läkemedelsinteraktioner för subkutant lenakapavir finns inte tillgängliga.

Tabell 2: Interaktioner mellan Yeytuo och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Yeytuo
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg en gång dagligen) (stark inducerare av CYP3A och en inducerare av P-gp och UGT)	Lenakapavir: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av rifabutin eller rifapentin kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir.	Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenytoin	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin med lenakapavir kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir.	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Oxkarbazepin Fenobarbital		Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Alternativa antiepileptika ska övervägas.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Yeytuo
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av johannesört Johannesört kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir.	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIRETROVIRALA SUBSTANSER		
Atazanavir/kobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg en gång dagligen) (stark hämmare av CYP3A, och en hämmare av UGT1A1 och P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samtidig administrering av lenakapavir och starka hämmare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg en gång dagligen) (måttlig inducerare av CYP3A och en inducerare av P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Kobicistat ^{b,c,d} (150 mg en gång dagligen) (stark hämmare av CYP3A och en hämmare av P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Ingen dosjustering av lenakapavir krävs.
Darunavir/kobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg en gång dagligen) (stark hämmare av CYP3A, och en hämmare och inducerare av P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Tenofoviralfenamid ^{c,e} (25 mg) (substrat för P-gp)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Ingen dosjustering av tenofoviralfenamid krävs.
ERGOTDERIVAT		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med lenakapavir.	Försiktighet krävs när dihydroergotamin eller ergotamin administreras samtidigt med lenakapavir.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Yeytuo
FOSFODIESTERAS-5 (PDE-5)-HÄMMARE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av PDE-5-hämmare kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Användning av PDE-5-hämmare för pulmonell arteriell hypertension: Samtidig administrering med tadalafil rekommenderas inte. Användning av PDE-5-hämmare för erektil dysfunktion: Sildenafil: Startdos på 25 mg rekommenderas. Vardenafil: Inte mer än 5 mg under en 24 timmars period. Tadalafil: - För användning enligt behov: inte mer än 10 mg per 72 timmar - För daglig användning: dosen ska inte överstiga 2,5 mg
KORTIKOSTEROIDER (systemiska)		
Dexametason Hydrokortison/kortison	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationer av kortikosteroider kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir. Plasmakoncentrationerna av lenakapavir kan minska vid samtidig administrering med systemiskt dexametason.	Samtidig administrering av lenakapavir med kortikosteroider vars exponering ökar signifikant av CYP3A-hämmare kan öka risken för Cushings syndrom och binjuresuppression. Inled med lägsta startdos och titrera försiktigt under klinisk säkerhetsövervakning. Försiktighet krävs när systemiskt dexametason administreras samtidigt med lenakapavir, i synnerhet för långvarig användning. Alternativa kortikosteroider bör övervägas.
HMG-CoA REDUKTASHÄMMARE		
Lovastatin Simvastatin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med lenakapavir.	Inled lovastatin och simvastatin med lägsta startdos och titrera försiktigt under klinisk säkerhetsövervakning (t.ex. myopati).
Atorvastatin		Ingen dosjustering av atorvastatin krävs.
Pitavastatin ^{C,e} (2 mg enkeldos; simultant eller 3 dagar efter lenakapavir) (substrat för OATP)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering av pitavastatin och rosuvastatin krävs.
Rosuvastatin ^{C,e} (5 mg enkeldos) (substrat för BCRP och OATP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Yeytuo
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av digoxin kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Försiktighet krävs och övervakning av terapeutisk koncentration av digoxin rekommenderas.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg enkeldos; oralt; simultan administrering) (substrat för CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroximidazolam ^g : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Försiktighet krävs när midazolam eller triazolam administreras samtidigt med lenakapavir.
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg enkeldos; oralt: 1 dag efter lenakapavir) (substrat för CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroximidazolam ^g : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av triazolam kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	
ANTIKOAGULANTIA		
Direktverkande orala antikoagulantia (DOAC) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av direktverkande orala antikoagulantia kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	På grund av potentiell blödningsrisk kan dosjustering av direktverkande orala antikoagulantia krävas. Se produktresumén för det aktuella direktverkande orala antikoagulantium för närmare information om användning i kombination med måttliga av CYP3A hämmare och/eller P-pg-hämmare.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol ^{a,b,h} (400 mg två gånger dagligen/200 mg två gånger dagligen) (stark CYP3A-hämmare)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Ingen dosjustering av lenakapavir krävs.
Itrakonazol Ketokonazol	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av lenakapavir kan öka vid samtidig administrering med itrakonazol eller ketokonazol.	
H2-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin ^{a,b} (40 mg en gång dagligen, 2 timmar före lenakapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Ingen dosjustering av famotidin krävs.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Yeytuo
ORALA ELLER LÅNGVERKANDE PREVENTIVMEDEL		
Långverkande preventivmedel: Medroxiprogesteronacetat Etonogestrel Noretisteronenantat	Observerade data indikerar inga kliniskt relevanta förändringar av exponeringen av långverkande preventivmedel.	Ingen dosjustering av orala eller långverkande preventivmedel krävs.
Orala preventivmedel: Etinylestradiol Progesteriner	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av orala preventivmedel kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	
KÖNSBEKRÄFTANDE HORMONER (<i>feminiserande eller maskuliniserande</i>)		
Östradiol Testosteron	Observerade data indikerar inga kliniskt relevanta förändringar av exponeringen av östradiol eller testosteron.	Ingen dosjustering av dessa könshormoner krävs.
Antiandrogener Progesterogen	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med lenakapavir.	

- a På fastande mage.
- b Denna studie genomfördes med användning av lenakapavir 300 mg enkeldos administrerat oralt.
- c Postprandiellt.
- d Dessa antiretrovirala läkemedel är sonder för de refererade enzymerna/transportörerna och ska inte administreras samtidigt med lenakapavir för PrEP.
- e Denna studie genomfördes med användning av lenakapavir 600 mg enkeldos efter en laddningsdos på 600 mg två gånger dagligen under 2 dagar, enkeldoser på 600 mg lenakapavir administrerades oralt med varje samtidigt administrerat läkemedel.
- f Tenofovirafenamid omvandlas till tenofovir *in vivo*.
- g Midazolams huvudsakliga aktiva metabolit.
- h Denna studie genomfördes med användning av vorikonazol 400 mg laddningsdos två gånger dagligen under en dag, följt av en 200 mg underhållsdos två gånger dagligen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila personer

Fertila personer ska informeras om lenakapavir-injektioners långverkande egenskaper.

Om en person planerar en graviditet ska fördelarna och riskerna med att påbörja eller fortsätta behandling med Yeytuo under graviditeten diskuteras.

Graviditet

Det finns begränsad data (130 födselar) från användning av lenakapavir hos gravida kvinnor. Frekvensen av negativa graviditetsutfall hos deltagare som fick Yeytuo var liknande de rapporterade bakgrunds nivåerna.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Yeytuo kan övervägas under graviditet om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Lenakapavir övergår i bröstmjölk. Lenakapavir upptäcktes i låga nivåer hos spädbarn som ammad av personer som blev gravida medan de fick Yeytuo (se avsnitt 5.2). Det finns otillräcklig information om effekterna av lenakapavir hos nyfödda/spädbarn.

Yeytuo kan övervägas under amning om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Inga humandata om lenakapavirs effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på att lenakapavir har några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yeytuo förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen i PURPOSE 1 och PURPOSE 2 var reaktioner vid injektionsstället (71 % respektive 85 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Lista över biverkningar i tabellform

Frekvens ^a	Biverkning
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Mycket vanliga	reaktioner vid injektionsstället ^b

a Frekvensen baseras på alla biverkningar i PURPOSE 1 och PURPOSE 2 (se avsnitt 5.1) som tillskrivits lenakapavir (eller proceduren) av provaren.

b Innefattar knöl på injektionsstället, smärta, induration, erytem, svullnad, klåda, blåmärken, värmekänsla, missfärgning, ödem, sår, hematom, blödning och obehag.

Beskrivning av injektionsrelaterade biverkningar

Lokala reaktioner vid injektionsstället

PURPOSE 1

I PURPOSE 1 fick 71 % av deltagarna som fick lenakapavir reaktioner vid injektionsstället, jämfört med 38 % av deltagarna som fick placeboinjektioner (och emtricitabin/tenofoviralfenamid [FTC/TAF] eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat [FTC/TDF]). De flesta deltagarna som fick lenakapavir fick reaktioner vid injektionsstället av mild (grad 1, 50 %) eller måttlig (grad 2, 21 %) svårighetsgrad. Reaktioner vid injektionsstället av grad 3 rapporterades hos 4 deltagare (0,2 %), och innefattade sår och knöl. Lenakapavir-behandlingen avbröts på grund av reaktioner vid injektionsstället hos 4 deltagare (0,2 %).

Knölar: Knöl på injektionsstället rapporterades hos 66 % av deltagarna som fick lenakapavir och gick tillbaka långsammare än andra reaktioner vid injektionsstället. Mediantiden för förekomsten av knölar var 274 (180, 407) dagar. Av knölreaktionerna på injektionsstället i samband med lenakapavir-injektioner på dag 1 hade 70 % försvunnit inom en mediantid på 276 dagar.

Övriga reaktioner vid injektionsstället: De övriga reaktionerna vid injektionsstället som rapporterades hos fler än 2 % av deltagarna som fick lenakapavir var smärta (34 %), svullnad (5 %), induration (4 %) och klåda (3 %). Mediantiden för reaktioner vid injektionsstället var, med undantag av knölar och indurationer, 9 (4 till 30) dagar.

PURPOSE 2

I PURPOSE 2 fick 85 % av deltagarna som fick lenakapavir reaktioner vid injektionsstället, jämfört med 70 % av deltagarna som fick placeboinjektioner (och FTC/TDF). De flesta deltagarna fick reaktioner vid injektionsstället av mild (grad 1, 66 %) eller måttlig (grad 2, 18 %) svårighetsgrad. Reaktioner vid injektionsstället av grad 3 rapporterades hos 14 deltagare (0,6 %), och innefattade sår, smärta, erytem, ödem och dermatit. Lenakapavir-behandlingen avbröts på grund av reaktioner vid injektionsstället hos 26 deltagare (1,2 %).

Knölar: Knöl på injektionsstället rapporterades hos 65 % av deltagarna och gick tillbaka långsammare än andra reaktioner vid injektionsstället. Mediantiden för förekomsten av knölar var 239 (163, 362) dagar. Av knölreaktionerna på injektionsstället i samband med lenakapavir-injektioner på dag 1 hade 70 % försvunnit inom en mediantid på 269 dagar.

Övriga reaktioner vid injektionsstället: De övriga reaktionerna vid injektionsstället som rapporterades hos fler än 2 % av deltagarna som fick lenakapavir var smärta (58 %), erytem (18 %), induration (16 %), svullnad (7 %), klåda (4 %), blåmärken (3 %) och värmekänsla (2 %). Mediantiden för reaktioner vid injektionsstället var, med undantag av knölar och indurationer, 4 (2 till 8) dagar.

Pediatrisk population

Lenakapavirs säkerhet utvärderades hos 59 ungdomar i åldern 16 till < 18 år med en vikt på ≥ 35 kg i PURPOSE 1 och PURPOSE 2. Biverkningarna hos ungdomarna överensstämde med dem hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste personen övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar (se avsnitt 4.8). Behandling av överdosering av Yeytuo består av allmänna understödande åtgärder, inklusive övervakning av vitala tecken och observation av personens kliniska status. Eftersom lenakapavir är starkt bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det avlägsnas märkbart genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; övriga virushämmande medel, ATC-kod: J05AX31

Verkningsmekanism

Lenakapavir är en flerstegs-, selektiv hämmare av hiv-1-kapsidfunktionen, som direkt binder till gränssnittet mellan kapsidproteinets (CA) subenheter. Lenakapavir hämmar hiv-1-replikering genom att interferera med flera, grundläggande steg i virusets livscykel, inklusive kapsidmedierat nukleärt upptag av proviralt hiv-1-DNA (genom att blockera bindning av nukleära importproteiner till kapsiden), sammansättning och frisättning av viruset (genom störning av Gag/Gag-Pol-funktionen, minskning av produktionen av CA-subenheter), och bildning av kapsidkärna (genom störning av graden av kapsidsubenhetsassociering, som resulterar i missbildade kapsider).

Antiviral aktivitet och selektivitet *in vitro*

Lenakapavirs antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 undersöktes i lymfoblastoida cellinjer, perifera mononukleära blodceller (PBMC), primära monocyt-/makrofagceller och CD4+ T-lymfocyter. Värdena för EC₅₀ och selektivitet (CC₅₀/EC₅₀) varierade mellan 30 och 190 pM samt 140 000 och > 1 670 000 för vildtyps hiv-1-virus. Det proteinjusterade EC₉₅ för lenakapavir var 4 nM (3,87 ng/ml) i MT-4 T-cellinjen för vildtyps hiv-1-virus.

Lenakapavir uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot alla hiv-1-grupper (M, N, O), inklusive subtyperna A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir var 15 till 25 gånger mindre aktivt mot hiv-2-isolat i förhållande till hiv-1.

Resistens

I cellodling

Hiv-1-varianter med minskad känslighet för lenakapavir selekterades i cellodling. I resistenselektion med lenakapavir *in vitro* identifierades 7 mutationer i CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S och T107N ensamma eller i kombination av två. Fenotypisk känslighet för lenakapavir minskade 4 till > 3226-faldigt i förhållande till vildtypsvirus.

I kliniska prövningar

Det förekom 2 incidenta infektioner (infektioner som inträffade efter påbörjad behandling med lenakapavir för hiv-1-PrEP) bland deltagarna i lenakapavir-gruppen i PURPOSE 1-prövningen. Båda infektionerna inträffade efter tidpunkten för den primära analysen. Genotypning för virus hos en av deltagarna visade inga lenakapavirresistensassocierade kapsidsubstitutioner. Den andra hade virusmängder som var för låga för genotypning.

Det förekom 3 incidenta infektioner bland deltagarna i lenakapavir-gruppen i PURPOSE 2-prövningen. En av infektionerna inträffade efter tidpunkten för den primära analysen. Lenakapavirresistensassocierade substitutioner detekterades i virus från de 3 deltagarna med incidenta infektioner, Två med N74D och en med Q67H/K70R.

Korsresistens

Lenakapavirs antivirala aktivitet *in vitro* bestämdes mot ett brett spektrum av lägesspecifika hiv-1-mutanter och hiv-1-isolat från patienter med resistens mot de 4 huvudklasserna av antiretrovirala substanser (NRTI, NNRTI, INSTI och PI; n = 58), samt mot virus resistent för mognadshämmare (n = 32) och mot virus resistent för inträdeshämmare (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maravirok och enfuvirtid, n = 42). Dessa data tydde på att lenakapavir förblev helt aktivt mot alla testade varianter och visade därmed en icke-överlappande resistensprofil. Dessutom påverkades inte lenakapavirs antivirala aktivitet i patientisolat av närvaron av naturligt förekommande Gag-polymorfismer.

Effekter på elektrokardiogram

I en grundlig QT/QTc-studie med parallelldesign hade lenakapavir ingen kliniskt relevant effekt på QTcF-intervallet. Vid supratherapeutisk exponering av lenakapavir (16-faldigt högre än den terapeutiska exponeringen av lenakapavir) var den förväntade genomsnittliga (övre 90 %

konfidensintervall) ökningen i QTcF-intervallet 2,6 (4,8) msek och det fanns inget samband ($p = 0,36$) mellan observerade plasmakoncentrationer av lenakapavir och förändringar i QTcF.

Kliniska data

Lenakapavirs effektivitet och säkerhet för att förebygga hiv-1-infektion har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade, multinationella prövningar (PURPOSE 1 och PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Denna studie genomfördes på sexuellt aktiva ciskvinnor. Deltagarna randomiserades till att få lenakapavir enligt det rekommenderade doseringsschemat (se tabell 1, avsnitt 4.2, $n = 2\,134$), FTC/TAF en gång dagligen ($n = 2\,136$) eller FTC/TDF en gång dagligen ($n = 1\,068$) i förhållandet 2:2:1.

Deltagarnas medianålder var 21 år (intervall: 16–26) och 99,9 % var svarta. Baslinjekarakteristika hos de randomiserade deltagarna liknade den hos den screenade populationen.

Effekten av lenakapavir fastställdes genom att man jämförde hiv-1-incidensen i lenakapavir-gruppen med hiv-1-incidensen i FTC/TDF-gruppen. Incidenta hiv-1-infektioner observerades hos ingen av deltagarna (0 %) i lenakapavir-gruppen jämfört med hos 16 deltagare (1,5 %) i FTC/TDF-gruppen. Lenakapavir uppvisade överlägsenhet med 100 % minskning av risken för hiv-1-infektion jämfört med FTC/TDF (tabell 4).

Tabell 4: Totala hiv-1-infektionsutfall i PURPOSE 1

	Lenakapavir $n = 2\,134$	FTC/TDF $n = 1\,068$	Frekvenskvot (95 % KI)
Personår	1939	949	-
Hiv-1-infektioner (incidens per 100 personår)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapavir/FTC/TDF: 0,000 (0,000, 0,101) $p < 0,0001$

KI = konfidensintervall

PURPOSE 2

Denna studie genomfördes på sexuellt aktiva cismän, transkvinnor, transmän och personer med icke-binär könsuppfattning. Deltagarna randomiserades till att få lenakapavir enligt det rekommenderade doseringsschemat (se tabell 1, avsnitt 4.2, $n = 2\,179$) eller FTC/TDF en gång dagligen ($n = 1\,086$) i förhållandet 2:1.

Medianåldern på deltagarna var 29 år (intervall: 17–74), 33 % var vita, 27 % var svarta, 13 % var asiater; 63 % var spansktalande/latinamerikaner, 22 % identifierade sig som könsdiversa (transkvinnor, transmän och personer med icke-binär könsuppfattning) och 1 % var över 65 år. Baslinjekarakteristika hos de randomiserade deltagarna liknade den hos den screenade populationen.

Effekten av lenakapavir fastställdes genom att man jämförde hiv-1-incidensen i lenakapavir-gruppen med hiv-1-incidensen i FTC/TDF-gruppen. Incidenta hiv-1-infektioner observerades hos 2 deltagare (0,1 %) i lenakapavir-gruppen jämfört med hos 9 deltagare (0,8 %) i FTC/TDF-gruppen. Lenakapavir uppvisade överlägsenhet med 89 % minskning jämfört med FTC/TDF (tabell 5). Hiv-1-infektioner hos de två deltagarna som fick lenakapavir diagnostiserades med hjälp av serologisk hiv-standardtestning.

Tabell 5: Totala hiv-1-infektionsutfall i PURPOSE 2

	[LENAKAPAVIR] n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Frekvenskvot (95 % KI)
Personår	1938	967	-
Hiv-1-infektioner (incidens per 100 personår)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024, 0,513) p = 0,00245

KI = konfidensintervall

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för lenakapavir för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av hiv 1 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Subkutan administrering

Lenakapavirs absoluta biotillgänglighet efter subkutan administrering var 91 % baserat på populationsfarmakokinetisk analys. Subkutant administrerat lenakapavir bildar en läkemedelsdepå varigenom lenakapavir långsamt frisätts från administreringsstället. Maximala plasmakoncentrationer uppnås 84 dagar efter dosen.

Oral administrering

Lenakapavir absorberas efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer cirka 4 timmar efter administrering av lenakapavir. Absolut biotillgänglighet efter oral administrering av lenakapavir är låg baserat på populationsfarmakokinetisk analys (cirka 4–7 %). Lenakapavir är ett substrat för P-gp.

Lenakapavirs AUC, C_{max} och T_{max} var jämförbara efter administrering av en fettfattig måltid (~400 kcal, 25 % fett) eller en fettrik måltid (~1 000 kcal, 50 % fett) jämfört med fastande tillstånd. Oralt lenakapavir kan administreras med eller utan mat.

Farmakokinetiska parametrar

De populationsfarmakokinetiska parameteruppskattningarna för lenakapavir efter peroral och subkutan administrering till vuxna och ungdomar (som väger minst 35 kg) visas i tabell 6. Liknande exponeringar uppnås när lenakapavir administreras subkutant i buken eller låret.

Tabell 6: Farmakokinetiska parametrar för lenakapavir efter oral och subkutan administrering till vuxna och ungdomar som fick Yeytuo

Parameter-genomsnitt (%CV) ^{a, b}	Dag 1 till slutet av vecka 26	Steady state
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 = variationskoefficient

a Simulerade exponeringar med hjälp av farmakokinetisk analys.

b Genomsnittliga plasmakoncentrationer av lenakapavir nådde en inhibitorisk kvot 4 (IQ4, 4 gånger högre än den *in vitro*-proteinjusterade 95-procentiga effektiva koncentrationen) som förknippas med signifikant antiviral aktivitet dag 2 av den erforderliga inledande doseringen och bibehölls över IQ4 under doseringsintervallet på 26 veckor.

Distribution

Lenakapavirs distributionsvolym vid steady-state var 1 657 liter baserat på populationsfarmakokinetisk analys. Lenakapavir binds i hög grad till plasmaproteiner (99,8 %).

Metabolism

Efter en enstaka intravenös dos av radiomärkt lenakapavir till friska försökspersoner återfanns 76 % av den totala radioaktiviteten i feces och < 1 % i urin. Oförändrat lenakapavir var den dominerande substansen i plasma (69 %) och feces (33 %). Metabolism spelade en mindre roll för elimineringen av lenakapavir. Lenakapavir metaboliserades via oxidering, N-dealkylering, hydrogenering, amidhydrolys, glukuronidering, hexoskonjugation, pentoskonjugation och glutathionkonjugation, primärt via CYP3A och UGT1A1. Ingen enskild cirkulerande metabolit stod för > 10 % av den läkemedelsrelaterade exponeringen i plasma.

Eliminering

Medianhalveringstiden efter oral och subkutan administrering varierade mellan 10 och 12 dagar respektive 8 och 12 veckor. Lenakapavirs systemiska clearance var 3,4 l/h baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för en enkeldos lenakapavir efter oral administrering är icke-linjär och mindre än dosproportionell över dosintervallet 50–1 800 mg.

Farmakokinetiken för en enkeldos lenakapavir efter subkutan injektion (309 mg/ml) är dosproportionell över dosintervallet 309–927 mg.

Andra särskilda populationer

Ålder, kön, könsidentitet, ras, etnicitet och vikt

I en populationsfarmakokinetisk analys med data från prövningar på vuxna, inklusive ett begränsat antal äldre patienter (n = 19; ≥ 65 till 78 år) och ungdomar som vägde minst 35 kg identifierades inga kliniskt relevanta skillnader i exponeringen för lenakapavir på grund av ålder, födelsekön, könsidentitet, ras, etnicitet eller vikt.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för en oral enkeldos på 300 mg lenakapavir utvärderades i en särskild fas 1-prövning på studiedeltagare med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Den

genomsnittliga exponeringen av lenakapavir (total och obunden) var 1,47–2,84-faldigt och 2,61–5,03-faldigt högre för AUC_{inf} respektive C_{max} hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) jämfört med studiedeltagare med normal leverfunktion. Denna ökning anses emellertid inte vara kliniskt relevant baserat på svaret på lenakapavir-exponering. Lenakapavirs farmakokinetik har inte studerats hos personer med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för en oral enkeldos på 300 mg lenakapavir utvärderades i en särskild studie på studiedeltagare med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance ≥ 15 och < 30 ml/minut). Exponeringen av lenakapavir ökade (84 % och 162 % för AUC_{inf} respektive C_{max}) hos studiedeltagare med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med studiedeltagare med normal njurfunktion. Ökningen ansågs emellertid inte vara kliniskt relevant. Lenakapavirs farmakokinetik har inte studerats hos personer med terminal njursjukdom, inklusive dialyspatienter (se avsnitt 4.2). Då lenakapavir är till cirka 99,8 % proteinbundet förväntas inte dialys ändra exponeringarna av lenakapavir.

Graviditet

Inga kliniskt relevanta förändringar av lenakapavirexponeringen under graviditet eller postpartum observerades jämfört med lenakapavirexponeringar hos icke-gravida deltagare.

Amning

Förhållandet i median (Q1, Q3) för lenakapavirkoncentrationen i bröstmjolk jämfört med moderns plasma hos deltagarna ($n = 102$ matchade par) som fick Yeytuo var 0,52 (0,38, 0,77). Koncentrationen i median (Q1, Q3) i spädbarns plasma ($n = 98$) var 1,63 ng/ml (0,87, 2,85) jämfört med den matchade koncentrationen i median (Q1, Q3) i mödrars plasma ($n = 96$) på 65,65 ng/ml (46,00, 91,10). Förhållandet i median (Q1, Q3) mellan spädbarn och mödrar för lenakapavir hos spädbarn ($n = 98$ matchade par) som amrades av deltagare som fick Yeytuo var 0,02 (0,01, 0,05).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Lenakapavir var inte mutagent eller klastogent i konventionella gentoxicitetsstudier.

Lenakapavir var inte karcinogent i en 6 månaders rasH2 transgen musstudie vid doser upp till 300 mg/kg/dos en gång var 13:e vecka, vilket resulterade i exponeringar som var cirka 88 gånger exponeringen hos människor vid den rekommenderade humandosen (RHD).

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor förekom subkutana primära sarkom orsakade av lenakapavirbehandling som var associerade med fibros och inflammation vid injektionsställena hos djur som fick 927 mg/kg/dos en gång var 13:e vecka. 11/110 djur uppvisade sarkom vid den höga dosen där varje djur hade upp till 16 injektionsställen - vilket motsvarar en incidens på < 1 % av det totala antalet injektionsställen hos alla djur vid den höga dosen. Läkemedelskoncentrationerna i injektionsdepåerna är svåra att fastställa, men systemiskt motsvarar dosen på 927 mg/kg 44 gånger exponeringen hos människor vid RHD. På nivån ingen observerad biverkning (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) motsvarar 309 mg/kg/dosen 25 gånger exponeringen hos människor vid RHD. Råttor är benägna att bilda sarkom vid det subkutana injektionsstället, men en klinisk relevans kan inte uteslutas med tanke på den långa varaktigheten av läkemedelsdepån hos människor. Inga neoplasmer förknippades med systemisk exponering för lenakapavir vid någon dos.

I avkommor från rätt- och kaninhonor, som behandlats med lenakapavir under dräktigheten, fanns inga toxikologiskt signifikanta effekter på utvecklingseffektmått.

Han- och honfertiliteten påverkades inte hos råttor vid lenakapavirexponeringar som var upp till 9 (hanar) och 6 (honor) gånger så höga som exponeringen hos människor vid RHD. Den embryofetala utvecklingen hos råttor och kaniner påverkades inte vid exponeringar som var upp till 20 respektive 159 gånger så höga som exponeringen hos människa vid RHD. Den pre- och postnatale utvecklingen

hos råttor påverkades inte vid exponeringar som var upp till 6 gånger så höga som exponeringen hos människa vid RHD.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol (E1521)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Ur mikrobiologisk synvinkel ska injektionerna ges omedelbart när lösningen har dragits upp i sprutorna. Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 4 timmar vid 25 °C utanför förpackningen.

Om lösningen inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstiderna och förvaringsförhållandena.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Yeytuo injektion tillhandahålls i en kombinationsförpackning som innehåller:

- 2 injektionsflaskor (1,5 ml) av klart glas med injektionsvätska, lösning. Injektionsflaskorna är förseglade med en förslutning av elastomerbutylgummi och en aluminiumförsegling med snäpplock.
- 2 uppdragningsnålar (18 gauge, 40 mm), 2 engångssprutor och 2 säkerhetskanyler för subkutan injektion (22 gauge, 13 mm).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Använd aseptisk teknik. Inspektera visuellt lösningen i injektionsflaskorna för partiklar och missfärgning före administrering. Yeytuo injektion är en gul till brun lösning. Använd inte Yeytuo injektion om lösningen är missfärgad eller om den innehåller partiklar. Efter att lösningen sugits upp ur injektionsflaskorna ska de subkutana injektionerna administreras så snart som möjligt. Injektionssetet komponenter är endast för engångsbruk. 18 gauge-nålen är endast för uppdragning Två 1,5 ml injektioner krävs för en fullständig dos.

Fullständiga anvisningar om användning och hantering av Yeytuo injektion finns i bipacksedeln (se Bruksanvisning).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1976/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yeytuo 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller lenakapavirnatrium motsvarande 300 mg lenakapavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Beige, kapselformade, filmdragerade tabletter, storlek 10 mm x 21 mm, märkta med "GSI" på tablettens ena sida och med "62L" på tablettens andra sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Yeytuo-tablett är avsedd att användas i kombination med säkrare sex som preexpositionsprofylax (PrEP) för att minska risken för sexuellt överförd hiv-1-infektion hos vuxna och ungdomar med ökad risk för hiv-1-infektion och som väger minst 35 kg, för

- oral inledande behandling
- oral överbryggande behandling

(se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Yeytuo ska förskrivas av vårdpersonal med erfarenhet av behandling av hiv-prevention.

Alla personer måste screenas för hiv-1 innan behandling med lenakapavir påbörjas och dessutom när det anses vara kliniskt lämpligt (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ett kombinerat antigen/antikroppstest och ett hiv-RNA-baserat test ska vara negativa. Förskrivare rekommenderas att utföra båda testerna, även om resultatet av det hiv-RNA-baserade testet blir tillgängligt efter insättningen av lenakapavir. Om en kombinerad teststrategi som inbegriper båda testerna inte är tillgänglig ska testningen följa lokala riktlinjer.

Innan Yeytuo-behandling påbörjas ska hälso- och sjukvårdspersonal identifiera personer för vilka det erforderliga doseringsschemat för inledande behandling och fortsatta injektioner var sjätte månad är lämpligt, samt informera dem om vikten av att komma på de schemalagda doseringsbesöken (se avsnitt 4.4).

Dosering

Doseringsschemat för vuxna och ungdomar som väger minst 35 kg består av en erforderlig inledande dosering (subkutana injektioner och orala tabletter) (tabell 1) följt av fortsättningsdosering (subkutana injektioner) en gång var sjätte månad.

Inledande behandling

På dag 1 är den erforderliga dosen 927 mg lenakapavir administrerat som subkutan injektion och 600 mg taget peroralt. På dag 2 är den erforderliga dosen 600 mg som sväljes.

Tabell 1: Doseringsschema för inledande behandling med lenakapavir

Tid	
Dos av lenakapavir: inledande behandling ^a	
Dag 1	927 mg subkutan injektion (2 x 1,5 ml injektioner ^b) 600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)
Dag 2	600 mg oralt (2 x 300 mg tabletter)

a Det fullständiga doseringsschemat för inledande behandling, bestående av subkutana injektioner och orala tabletter, krävs: effekten av lenakapavir har endast fastställts med detta doseringsschema.

b Två injektioner, varav den andra injektionen minst 5 centimeter från den första (se Administreringsätt i produktresumén till Yeytuo injektionsvätska, lösning).

Missad inledande dos

Om den orala startdosen för dag 1 eller dag 2 (600 mg) missas ska den tas så snart som möjligt.

Doserna för dag 1 och dag 2 ska inte tas på samma dag.

Förväntade försenade injektioner

Om den planerade 6-månadersinjektionen förväntas bli försenad med mer än 2 veckor under fortsättningsbehandlingen kan lenakapavir-tabletter användas som en tillfällig oral överbryggande behandling (i upp till 6 månader vid behov) tills injektionerna återupptas. Oral överbryggande behandling ska påbörjas inom 26 till 28 veckor efter den sista injektionen. Doseringsschemat är 300 mg (1 tablett) som tas peroralt en gång var sjunde dag. Återuppta fortsättningsbehandlingsinjektion inom 7 dagar efter den sista perorala dosen.

Kräkningar

Om personen kräks inom 3 timmar efter att ha tagit en oral dos lenakapavir ska en andra oral dos tas.

Om personen kräks mer än 3 timmar efter att ha tagit en oral dos lenakapavir behöver han/hon inte ta ytterligare en dos lenakapavir och dosregimen ska fortsätta enligt schemat.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av lenakapavir krävs för äldre personer. Det finns begränsade data tillgängliga om användning av lenakapavir hos personer från 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av lenakapavir krävs för personer med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) ≥ 15 ml/min). Lenakapavir har inte studerats hos personer med terminal njursjukdom (CrCl < 15 ml/min eller som står på njurersättningsterapi) (se avsnitt 5.2). Därför ska lenakapavir användas med försiktighet hos dessa personer.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av lenakapavir krävs för personer med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B). Lenakapavir har inte studerats hos personer med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 5.2). Lenakapavir ska därför användas med försiktighet hos dessa personer.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lenakapavir för barn och ungdomar som väger mindre än 35 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

För oral användning.

Lenakapavir-tabletterna ska sväljas med eller utan mat (se avsnitt 5.2). Den filmdragerade tabletten ska inte tuggas eller krossas eftersom effekterna av absorption av lenakapavir inte har studerats. För

personer som inte kan svälja tabletten hel kan tabletten delas på mitten och båda halvorna tas efter varandra, så att hela dosen tas omedelbart.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av personer med okänd hiv-1-status (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av starka inducerare av CYP3A, P-gp, och UGT1A1, såsom:

- antimykobakteriella medel: rifampicin
 - antiepileptika: karbamazepin, fenytoin
 - växtbaserade läkemedel: johannesört (*Hypericum perforatum*)
- (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Förebyggande strategi

Yeytuo ska endast användas för att förebygga hiv-1-infektion hos personer som har bekräftats vara hiv-negativa. Hiv-1-statusen ska vara kontrollerat negativ innan lenakapavir sätts in, och dessutom när det bedöms vara kliniskt lämpligt för personer som får lenakapavir.

Om nylig (< 1 månad) exponering för hiv-1 misstänks eller kliniska symtom som överensstämmer med akut hiv-1-infektion föreligger ska hiv-1-statusen kontrolleras på nytt.

Yeytuo ska användas för att förhindra hiv-1-infektion som en del av en strategi för att minska risken för sexuellt överförbara infektioner. Personer ska identifieras för vilka det erforderliga doseringsschemat för inledande behandling och fortsatta injektioner var sjätte månad är lämpligt. Underlåtenhet att följa det erforderliga doseringsschemat för inledande behandling och fortsättningsbehandling (se avsnitt 4.2) kan leda till hiv-1-infektion. Personer ska få rådgivning och stöd för att säkerställa följsamhet till administrationsschemat för lenakapavir-administreringsschemat, om användning av andra åtgärder för att förebygga sexuellt överförbara infektioner, samt om vikten av att testa sig för hiv-1 och andra sexuellt överförbara infektioner.

Genomsnittliga plasmakoncentrationer av lenakapavir associerade med signifikant antiviral aktivitet uppnåddes på dag 2 av den nödvändiga initiala doseringen, och bibehölls under doseringsintervallet på 26 veckor (se avsnitt 5.2). Den exakta tiden från start av lenakapavir för hiv-1 PrEP till maximalt skydd mot hiv-1-infektion är okänd.

Risk för resistens

Lenakapavir är kanske inte alltid effektivt för att förebygga hiv-1-infektion (se avsnitt 5.1). Det finns en risk för att utveckla resistens mot lenakapavir om en person får hiv-1 antingen före eller under behandling med Yeytuo, eller efter avslutad behandling med Yeytuo. För att minimera denna risk är det viktigt att bekräfta hiv-1-negativ status före varje efterföljande injektion, och dessutom när det anses vara kliniskt lämpligt. Yeytuo utgör inte ensamt en komplett behandlingsregim för hiv-1 och mutationer har uppstått hos vissa personer med oupptäckt hiv-1-infektion som endast tagit Yeytuo. Personer som bekräftas ha hiv-1 måste omedelbart påbörja en fullständig hiv-1-behandlingsregim för att minska risken för att utveckla resistens.

Samtidigt administrering av andra läkemedel

Samtidig administrering av läkemedel som är måttliga inducerare av CYP3A och P-gp rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av läkemedel som är starka hämmare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 tillsammans (d.v.s. alla tre vägar) rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på lenakapavirs farmakokinetik

Lenakapavir är ett substrat för CYP3A, P-gp och UGT1A1. Starka inducerare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 kan signifikant minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir, vilket kan resultera i minskad effekt av lenakapavir. Samtidig administrering av lenakapavir med starka inducerare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Måttliga inducerare av CYP3A och P-gp kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir. Samtidig administrering av lenakapavir med måttliga inducerare av CYP3A och P-gp rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Starka hämmare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 tillsammans (d.v.s. alla tre vägar) kan öka plasmakoncentrationerna av lenakapavir signifikant och därför rekommenderas inte samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

Starka hämmare av CYP3A4 ensamma eller starka hämmare av CYP3A4 och P-gp tillsammans resulterar inte i kliniskt betydelsefull ökad exponering av lenakapavir.

Lenakapavirs effekt på andra läkemedels farmakokinetik

Lenakapavir är en måttlig hämmare av CYP3A och en P-gp-hämmare. Försiktighet bör vidtas om lenakapavir administreras samtidigt med ett känsligt CYP3A- och/eller P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt index. Lenakapavir är inte en kliniskt betydelsefull hämmare av BCRP och hämmar inte OATP.

Kliniska data om läkemedelsinteraktioner för lenakapavir som substrat kommer från studier med oralt lenakapavir. Kliniska data om läkemedelsinteraktioner för subkutan lenakapavir finns inte tillgängliga.

Tabell 2: Interaktioner mellan Yeytuo och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med lenakapavir
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin ^{a,b} (600 mg en gång dagligen) (stark inducerare av CYP3A och en inducerare av P-gp och UGT)	Lenakapavir: AUC: ↓84 % C _{max} : ↓55 %	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av rifabutin eller rifapentin kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir.	Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenytoin	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin med lenakapavir kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir.	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Oxkarbazepin Fenobarbital		Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Alternativa antiepileptika ska övervägas.
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av johannesört Johannesört kan minska plasmakoncentrationerna av lenakapavir.	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med lenakapavir
ANTIRETROVIRALA SUBSTANSER		
Atazanavir/kobicistat ^{b,c,d} (300 mg/150 mg en gång dagligen) (stark hämmare av CYP3A, och en hämmare av UGT1A1 och P-gp.)	Lenakapavir: AUC: ↑ 321 % C _{max} : ↑ 560 %	Samtidig administrering av lenakapavir och starka hämmare av CYP3A, P-gp och UGT1A1 rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Efavirenz ^{b,c,d} (600 mg en gång dagligen) (måttlig inducerare av CYP3A och en inducerare av P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↓ 56 % C _{max} : ↓ 36 %	Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Kobicistat ^{b,c,d} (150 mg en gång dagligen) (stark CYP3A-hämmare och en hämmare av P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 128 % C _{max} : ↑ 110 %	Ingen dosjustering av lenakapavir krävs.
Darunavir/kobicistat ^{b,c,d} (800 mg/150 mg en gång dagligen) (stark hämmare av CYP3A, och en hämmare och inducerare av P-gp)	Lenakapavir: AUC: ↑ 94 % C _{max} : ↑ 130 %	
Tenofoviralfenamid ^{c,e} (25 mg) (substrat för P-gp)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 24 % Tenofovir ^f : AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 23 %	Ingen dosjustering av tenofoviralfenamid krävs.
ERGOTDERIVAT		
Dihydroergotamin Ergotamin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med lenakapavir.	Försiktighet krävs när dihydroergotamin eller ergotamin administreras samtidigt med lenakapavir.
FOSFODIESTERAS-5 (PDE-5)-HÄMMARE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av PDE-5-hämmare kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Användning av PDE-5-hämmare för pulmonell arteriell hypertension: Samtidig administrering med tadalafil rekommenderas inte. Användning av PDE-5-hämmare för erektil dysfunktion: Sildenafil: Startdos på 25 mg rekommenderas. Vardenafil: Inte mer än 5 mg under en 24 timmars period. Tadalafil: - För användning enligt behov: inte mer än 10 mg per 72 timmar - För daglig användning: dosen ska inte överstiga 2,5 mg

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med lenakapavir
KORTIKOSTEROIDER (systemiska)		
Dexametason Hydrokortison/kortison	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationer av kortikosteroider kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir. Plasmakoncentrationerna av lenakapavir kan minska vid samtidig administrering med systemiskt dexametason.	Samtidig administrering av lenakapavir med kortikosteroider vars exponering ökar signifikant av CYP3A-hämmare kan öka risken för Cushings syndrom och binjuresuppression. Inled med lägsta startdos och titrera försiktigt under klinisk säkerhetsövervakning. Försiktighet krävs när systemiskt dexametason administreras samtidigt med lenakapavir, i synnerhet för långvarig användning. Alternativa kortikosteroider bör övervägas.
HMG-CoA REDUKTASHÄMMARE		
Lovastatin Simvastatin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med lenakapavir.	Inled lovastatin och simvastatin med lägsta startdos och titrera försiktigt under klinisk säkerhetsövervakning (t.ex. myopati).
Atorvastatin		Ingen dosjustering av atorvastatin krävs.
Pitavastatin ^{c,e} (2 mg enkeldos; simultant eller 3 dagar efter lenakapavir) (substrat för OATP)	Pitavastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering av pitavastatin och rosuvastatin krävs.
Rosuvastatin ^{c,e} (5 mg enkeldos) (substrat för BCRP och OATP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 31 % C _{max} : ↑ 57 %	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av digoxin kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	Försiktighet krävs och övervakning av terapeutisk koncentration av digoxin rekommenderas.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med lenakapavir
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg enkeldos; oralt; simultan administrering) (substrat för CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 259 % C _{max} : ↑ 94 % 1-hydroximidazolam ^g : AUC: ↓ 24 % C _{max} : ↓ 46 %	Försiktighet krävs när midazolam eller triazolam administreras samtidigt med lenakapavir.
Midazolam ^{c,e} (2,5 mg enkeldos; oralt: 1 dag efter lenakapavir) (substrat för CYP3A)	Midazolam: AUC: ↑ 308 % C _{max} : ↑ 116 % 1-hydroximidazolam ^g : AUC: ↓ 16 % C _{max} : ↓ 48 %	
Triazolam	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av triazolam kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	
ANTIKOAGULANTIA		
Direktverkande orala antikoagulantia (DOAC) Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av direktverkande orala antikoagulantia kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	På grund av potentiell blödningsrisk kan dosjustering av direktverkande orala antikoagulantia krävas. Se produktresumén för det aktuella direktverkande orala antikoagulantium för närmare information om användning i kombination med måttliga av CYP3A hämmare och/eller P-pg-hämmare.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol ^{a,b,h} (400 mg två gånger dagligen/200 mg två gånger dagligen) (stark CYP3A-hämmare)	Lenakapavir: AUC: ↑ 41 % C _{max} : ↔	Ingen dosjustering av lenakapavir krävs.
Itrakonazol Ketokonazol	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationen av lenakapavir kan öka vid samtidig administrering med itraconazol eller ketokonazol.	
H2-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin ^{a,b} (40 mg en gång dagligen, 2 timmar före lenakapavir)	Famotidin: AUC: ↑ 28 % C _{max} : ↔	Ingen dosjustering av famotidin krävs.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max}	Rekommendation avseende samtidig administrering med lenakapavir
ORALA ELLER LÅNGVERKANDE PREVENTIVMEDEL		
Långverkande preventivmedel: Medroxiprogesteronacetat Etonogestrel Noretisteronenantat	Observerade data indikerar inga kliniskt relevanta förändringar av exponeringen av långverkande preventivmedels.	Ingen dosjustering av orala eller långverkande preventivmedel krävs.
Orala preventivmedel: Etinylestradiol Progesteriner	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av orala preventivmedel kan öka vid samtidig administrering med lenakapavir.	
KÖNSBEKRÄFTANDE HORMONER (<i>feminiserande eller maskuliniserande</i>)		
Östradiol Testosteron	Observerade data indikerar inga kliniskt relevanta förändringar av exponeringen av östradiol eller testosteron.	Ingen dosjustering av dessa könshormoner krävs.
Antiandrogener Progesterogen	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med lenakapavir.	

- a På fastande mage.
- b Denna studie genomfördes med användning av lenakapavir 300 mg enkeldos administrerat oralt.
- c Postprandiellt.
- d Dessa antiretrovirala läkemedel är sonder för de refererade enzymerna/transportörerna och ska inte administreras samtidigt med lenakapavir för PrEP.
- e Denna studie genomfördes med användning av lenakapavir 600 mg enkeldos efter en laddningsdos på 600 mg två gånger dagligen under 2 dagar, enkeldoser på 600 mg lenakapavir administrerades oralt med varje samtidigt administrerat läkemedel.
- f Tenofoviralfenamid omvandlas till tenofovir *in vivo*.
- g Midazolams huvudsakliga aktiva metabolit.
- h Denna studie genomfördes med användning av vorikonazol 400 mg laddningsdos två gånger dagligen under en dag, följt av en 200 mg underhållsdos två gånger dagligen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila personer

Om en person planerar en graviditet ska fördelarna och riskerna med att påbörja eller fortsätta behandling med Yeytuo under graviditeten diskuteras.

Graviditet

Det finns begränsade data (130 födslar) från användning av lenakapavir hos gravida kvinnor. Frekvensen av negativa graviditetsutfall hos deltagare som fick Yeytuo var liknande de rapporterade bakgrunds nivåerna.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Yeytuo kan övervägas under graviditet om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Lenakapavir övergår i bröstmjölks. Lenakapavir upptäcktes i låga nivåer hos spädbarn som ammad av personer som blev gravida medan de fick Yeytuo (se avsnitt 5.2). Det finns otillräcklig information om effekterna av lenakapavir hos nyfödda/spädbarn.

Yeytuo kan övervägas under amning om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Inga humandata om lenakapavirs effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på att lenakapavir har några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yeytuo förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Inga biverkningar av oralt intaget lenakapavir identifierades hos vuxna eller ungdomar i PURPOSE 1 eller PURPOSE 2.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste personen övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar. Behandling av överdosering av Yeytuo består av allmänna understödande åtgärder, inklusive övervakning av vitala tecken och observation av personens kliniska status. Eftersom lenakapavir är starkt bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det avlägsnas märkbart genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; övriga virushämmande medel, ATC-kod: J05AX31

Verkningsmekanism

Lenakapavir är en flerstegs-, selektiv hämmare av hiv-1-kapsidfunktionen, som direkt binder till gränssnittet mellan kapsidproteinets (CA) subenheter. Lenakapavir hämmar hiv-1-replikering genom att interferera med flera, grundläggande steg i virusets livscykel, inklusive kapsidmedierat nukleärt upptag av proviralt hiv-1-DNA (genom att blockera bindning av nukleära importproteiner till kapsiden), sammansättning och frisättning av viruset (genom störning av Gag/Gag-Pol-funktionen, minskning av produktionen av CA-subenheter), och bildning av kapsidkärna (genom störning av graden av kapsidsubenhetsassociering, som resulterar i missbildade kapsider).

Antiviral aktivitet och selektivitet *in vitro*

Lenakapavirs antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 undersöktes i lymfoblastoida cellinjer, perifera mononukleära blodceller (PBMC), primära monocyt-/makrofagceller och CD4+ T-lymfocyter. Värdena för EC₅₀ och selektivitet (CC₅₀/EC₅₀) varierade mellan 30 och 190 pM samt 140 000 och > 1 670 000 för vildtyps hiv-1-virus. Det proteinjusterade EC₉₅ för lenakapavir var 4 nM (3,87 ng/ml) i MT-4 T-cellinjen för vildtyps hiv-1-virus.

Lenakapavir uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot alla hiv-1-grupper (M, N, O), inklusive subtyperna A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G, H.

Lenakapavir var 15 till 25 gånger mindre aktivt mot hiv-2-isolat i förhållande till hiv-1.

Resistens

I cellodling

Hiv-1-varianter med minskad känslighet för lenakapavir selekterades i cellodling. I resistenselektion med lenakapavir *in vitro* identifierades 7 mutationer i CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S och T107N ensamma eller i kombination av två. Fenotypisk känslighet för lenakapavir minskade 4 till > 3226-faldigt i förhållande till vildtypsvirus.

I kliniska prövningar

Det förekom 2 incidenta infektioner (infektioner som inträffade efter påbörjad behandling med lenakapavir för hiv-1-PrEP) bland deltagarna i lenakapavir-gruppen i PURPOSE 1-prövningen. Båda infektionerna inträffade efter tidpunkten för den primära analysen. Genotypning för virus hos en av deltagarna visade inga lenakapavirresistensassocierade kapsidsubstitutioner. Den andra deltagaren hade virusmängder som var för låga för genotypning.

Det förekom 3 incidenta infektioner deltagarna i lenakapavir-gruppen i PURPOSE 2-prövningen. En av de incidenta infektionerna inträffade efter tidpunkten för den primära analysen.

Lenakapavirresistensassocierade substitutioner detekterades i virus från de 3 deltagarna med incidenta infektioner, Två med N74D och en med Q67H/K70R.

Korsresistens

Lenakapavirs antivirala aktivitet *in vitro* bestämdes mot ett brett spektrum av lägespecifika hiv-1-mutanter och hiv-1-isolat från patienter med resistens mot de 4 huvudklasserna av antiretrovirala substanser (NRTI, NNRTI, INSTI och PI; n = 58), samt mot virus resistenta för mognadshämmare (n = 32) och mot virus resistenta för inträdeshämmare (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maravirok och enfuvirtid, n = 42). Dessa data tydde på att lenakapavir förblev helt aktivt mot alla testade varianter och visade därmed en icke-överlappande resistensprofil. Dessutom påverkades inte lenakapavirs antivirala aktivitet i patientisolat av närvaron av naturligt förekommande Gag-polymorfismer.

Effekter på elektrokardiogram

I en grundlig QT/QTc-studie med parallelldesign hade lenakapavir ingen kliniskt relevant effekt på QTcF-intervall. Vid supratherapeutisk exponering av lenakapavir (16-faldigt högre än den terapeutiska exponeringen av lenakapavir) var den förväntade genomsnittliga (övre 90 % konfidensintervall) ökningen i QTcF-intervall 2,6 (4,8) msek och det fanns inget samband (p = 0,36) mellan observerade plasmakoncentrationer av lenakapavir och förändringar i QTcF.

Kliniska data

Lenakapavirs effektivitet och säkerhet för att förebygga hiv-1-infektion har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade, multinationella prövningar (PURPOSE 1 och PURPOSE 2).

PURPOSE 1

Denna studie genomfördes på sexuellt aktiva ciskvinnor. Deltagarna randomiserades till att få lenakapavir enligt det rekommenderade doseringsschemat (se tabell 1, avsnitt 4.2 i produktresumén till Yeytuo injektionsvätska, lösning, n = 2 134), emtricitabin/tenofoviralfenamid (FTC/TAF) en gång dagligen (n = 2 136) eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (FTC/TDF) en gång dagligen (n = 1 068) i förhållandet 2:2:1.

Deltagarnas medianålder var 21 år (intervall: 16–26) och 99,9 % var svarta. Baslinjekarakteristika hos de randomiserade deltagarna liknade den hos den screenade populationen.

Effekten av lenakapavir fastställdes genom att man jämförde hiv-1-incidensen i lenakapavir-gruppen med hiv-1-incidensen i FTC/TDF-gruppen. Incidenta hiv-1-infektioner observerades hos ingen av deltagarna (0 %) i lenakapavir-gruppen jämfört med hos 16 deltagare (1,5 %) i FTC/TDF-gruppen. Lenakapavir uppvisade överlägsenhet med 100 % minskning av risken för hiv-1-infektion jämfört med FTC/TDF (tabell 3).

Tabell 3: Totala hiv-1-infektionsutfall i PURPOSE 1^a

	Lenakapavir n = 2134	FTC/TDF n = 1 068	Frekvenskvot (95 % KI)
Personår	1939	949	-
Hiv-1-infektioner (incidens per 100 personår)	0 (0,00)	16 (1,69)	Lenakapavir/FTC/TDF: 0,000 (0,000, 0,101) p < 0,0001

KI = konfidensintervall

PURPOSE 2

Denna studie genomfördes på sexuellt aktiva cismän, transkvinnor, transmän och personer med icke-binär könsuppfattning. Deltagarna randomiserades till att få lenakapavir enligt det rekommenderade doseringsschemat (se tabell 1, avsnitt 4.2 i produktresumén till Yeytuo injektionsvätska, lösning, n = 2 179) eller FTC/TDF en gång dagligen (n = 1 086) i förhållandet 2:1.

Medianåldern på deltagarna var 29 år (intervall: 17–74), 33 % var vita, 27 % var svarta, 13 % var asiater; 63 % var spansktalande/latinamerikaner, 22 % identifierade sig som könsdiversa (transkvinnor, transmän och personer med icke-binär könsuppfattning) och 1 % var över 65 år. Baslinjekarakteristika hos de randomiserade deltagarna liknade den hos den screenade populationen.

Effekten av lenakapavir fastställdes genom att man jämförde hiv-1-incidensen i lenakapavir-gruppen med hiv-1-incidensen i FTC/TDF-gruppen. Incidenta hiv-1-infektioner observerades hos 2 deltagare (0,1 %) i lenakapavir-gruppen jämfört med hos 9 deltagare (0,8 %) i FTC/TDF-gruppen. Lenakapavir uppvisade överlägsenhet med 89 % minskning jämfört med FTC/TDF (tabell 4). Hiv-1-infektioner hos de två deltagarna som fick lenakapavir diagnostiserades med hjälp av serologisk hiv-standardtestning.

Tabell 4: Totala hiv-1-infektionsutfall i PURPOSE 2^a

	[LENA KAPAVIR] n = 2 179	FTC/TDF n = 1 086	Frekvenskvot (95 % KI)
Personår	1938	967	-
Hiv-1-infektioner (incidens per 100 personår)	2 (0,1)	9 (0,93)	Lenakapavir/FTC/TDF: 0,111 (0,024, 0,513) p = 0,00245

KI = konfidensintervall

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för lenakapavir för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av hiv 1 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Subkutan administrering

Lenakapavirs absoluta biotillgänglighet efter subkutan administrering var 91 % baserat på populationsfarmakokinetisk analys. Subkutant administrerat lenakapavir bildar en läkemedelsdepå varigenom lenakapavir långsamt frisätts från administreringsstället. Maximala plasmakoncentrationer uppnås 84 dagar efter dosen.

Oral administrering

Lenakapavir absorberas efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer cirka 4 timmar efter administrering av lenakapavir. Absolut biotillgänglighet efter oral administrering av lenakapavir är låg baserat på populationsfarmakokinetisk analys (cirka 4–7 %). Lenakapavir är ett substrat för P-gp.

Lenakapavirs AUC, $C_{\max}$ och $T_{\max}$ var jämförbara efter administrering av en fettfattig måltid (~400 kcal, 25 % fett) eller en fettrik måltid (~1 000 kcal, 50 % fett) jämfört med fastande tillstånd. Oralt lenakapavir kan administreras med eller utan mat.

Farmakokinetiska parametrar

De populationsfarmakokinetiska parameteruppskattningarna för lenakapavir efter peroral och subkutan administrering till vuxna och ungdomar (som väger minst 35 kg) visas i tabell 5. Liknande exponeringar uppnås när lenakapavir administreras subkutant i buken eller låret.

Tabell 5: Farmakokinetiska parametrar för lenakapavir efter oral och subkutan administrering till vuxna och ungdomar som fick yeytuo

Parameter-genomsnitt (%CV) ^{a, b}	Dag 1 till slutet av vecka 26	Steady state
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 = variationskoefficient

a Simulerade exponeringar med hjälp av farmakokinetisk analys.

b Genomsnittliga plasmakoncentrationer av lenakapavir nådde en inhibitorisk kvot 4 (IQ4, 4 gånger högre än den *in vitro*-proteinjusterade 95-procentiga effektiva koncentrationen) som förknippas med signifikant antiviral aktivitet dag 2 av den erforderliga inledande doseringen och bibehölls över IQ4 under doseringsintervallet på 26 veckor.

Distribution

Lenakapavirs distributionsvolym vid steady-state var 1 657 liter baserat på populationsfarmakokinetisk analys. Lenakapavir binds i hög grad till plasmaproteiner (99,8 %).

Metabolism

Efter en enstaka intravenös dos av radiomärkt lenakapavir till friska försökspersoner återfanns 76 % av den totala radioaktiviteten i feces och < 1 % i urin. Oförändrat lenakapavir var den dominerande

substansen i plasma (69 %) och feces (33 %). Metabolism spelade en mindre roll för elimineringen av lenakapavir. Lenakapavir metaboliserades via oxidering, N-dealkylering, hydrogenering, amidhydrolys, glukuronidering, hexoskonjugation, pentoskonjugation och glutationskonjugation, primärt via CYP3A och UGT1A1. Ingen enskild cirkulerande metabolit stod för > 10 % av den läkemedelsrelaterade exponeringen i plasma.

Eliminering

Medianhalveringstiden efter oral och subkutan administrering varierade mellan 10 och 12 dagar respektive 8 och 12 veckor. Lenakapavirs systemiska clearance var 3,4 l/h baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för en enkeldos lenakapavir efter oral administrering är icke-linjär och mindre än dosproportionell över dosintervallet 50–1 800 mg.

Farmakokinetiken för en enkeldos lenakapavir efter subkutan injektion (309 mg/ml) är dosproportionell över dosintervallet 309–927 mg.

Andra särskilda populationer

Ålder, kön, könsidentitet, ras, etnicitet och vikt

I en populationsfarmakokinetisk analys med data från prövningar på vuxna (inklusive ett begränsat antal äldre personer (n = 19; ≥ 65 till 78 år) och ungdomar som vägde minst 35 kg identifierades inga kliniskt relevanta skillnader i exponeringen för lenakapavir på grund av ålder, födelsekön, könsidentitet, ras, etnicitet eller vikt.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för en oral enkeldos på 300 mg lenakapavir utvärderades i en särskild fas 1-prövning på studiedeltagare med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Den genomsnittliga exponeringen av lenakapavir (total och obunden) var 1,47–2,84-faldigt och 2,61–5,03-faldigt högre för AUC_{inf} respektive C_{max} hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) jämfört med studiedeltagare med normal leverfunktion. Denna ökning anses emellertid inte vara kliniskt relevant baserat på svaret på lenakapavir-exponering. Lenakapavirs farmakokinetik har inte studerats hos personer med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för en oral enkeldos på 300 mg lenakapavir utvärderades i en särskild studie på studiedeltagare med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance ≥ 15 och < 30 ml/minut). Exponeringen av lenakapavir ökade (84 % och 162 % för AUC_{inf} respektive C_{max}) hos studiedeltagare med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med studiedeltagare med normal njurfunktion. Ökningen ansågs emellertid inte vara kliniskt relevant. Lenakapavirs farmakokinetik har inte studerats hos personer med terminal njursjukdom, inklusive dialyspatienter (se avsnitt 4.2). Då lenakapavir är till cirka 99,8 % proteinbundet förväntas inte dialys ändra exponeringarna av lenakapavir.

Graviditet

Inga kliniskt relevanta förändringar av lenakapavirexponeringen under graviditet eller postpartum observerades jämfört med lenakapavirexponeringar hos icke-gravida deltagare.

Amning

Förhållandet i median (Q1, Q3) för lenakapavirkoncentrationen i bröstmjolk jämfört med moderns plasma hos deltagarna (n = 102 matchade par) som fick Yeytuo var 0,52 (0,38, 0,77). Koncentrationen i median (Q1, Q3) i spädbarns plasma (n = 98) var 1,63 ng/ml (0,87, 2,85) jämfört med den matchade koncentrationen i median (Q1, Q3) i mödrars plasma (n = 96) på 65,65 ng/ml (46,00, 91,10). Förhållandet i median (Q1, Q3) mellan spädbarn och mödrar för lenakapavir hos spädbarn (n = 98 matchade par) som ammad av deltagare som fick Yeytuo var 0,02 (0,01, 0,05).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Lenakapavir var inte mutagent eller klastogent i konventionella gentoxicitetsstudier.

Lenakapavir var inte karcinogent i en 6 månaders rasH2 transgen musstudie vid doser upp till 300 mg/kg/dos en gång var 13:e vecka, vilket resulterade i exponeringar som var cirka 88 gånger exponeringen hos människor vid den rekommenderade humandosen (RHD).

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor förekom subkutana primära sarkom orsakade av lenakapavirbehandling som var associerade med fibros och inflammation vid injektionsställena hos djur som fick 927 mg/kg/dos en gång var 13:e vecka. 11/110 djur uppvisade sarkom vid den höga dosen där varje djur hade upp till 16 injektionsställen - vilket motsvarar en incidens på < 1 % av det totala antalet injektionsställen hos alla djur vid den höga dosen. Läkemedelskoncentrationerna i injektionsdepåerna är svåra att fastställa, men systemiskt motsvarar dosen på 927 mg/kg 44 gånger exponeringen hos människor vid RHD. På nivån ingen observerad biverkning (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) motsvarar 309 mg/kg/dosen 25 gånger exponeringen hos människor vid RHD. Råttor är benägna att bilda sarkom vid det subkutana injektionsstället, men en klinisk relevans kan inte uteslutas med tanke på den långa varaktigheten av läkemedelsdepån hos människor. Inga neoplasmer förknippades med systemisk exponering för lenakapavir vid någon dos.

I avkommor från rätt- och kaninhonor, som behandlats med lenakapavir under dräktigheten, fanns inga toxikologiskt signifikanta effekter på utvecklingseffektmått.

Han- och honfertiliteten påverkades inte hos råttor vid lenakapavirexponeringar som var upp till 9 (hanar) och 6 (honor) gånger så höga som exponeringen hos människor vid RHD. Den embryofetala utvecklingen hos råttor och kaniner påverkades inte vid exponeringar som var upp till 20 respektive 159 gånger så höga som exponeringen hos människa vid RHD. Den pre- och postnatale utvecklingen hos råttor påverkades inte vid exponeringar som var upp till 6 gånger så höga som exponeringen hos människa vid RHD.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Kopovidon
Magnesiumstearat (E572)
Poloxamer

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackning. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Yeytuo tabletter är förpackade i vita burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) innehållande en polyestervadd och ett torkmedel av kiselgel. Burken har ett vitt, barnsäkert skruvlock av polypropen med genomgående gänga och en induktionsförseglad aluminiumbeläggning. Förpackningsstorlek: 4 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1976/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2)

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats..

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Yeytuo 464 mg injektionsvätska, lösning
lenakapavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje endosflaska innehåller lenakapavirnatrium motsvarande 463,5 mg lenakapavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också makrogol (E1521) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
2 injektionsflaskor för engångsbruk
2 uppdragningsnålar
2 sprutor
2 injektionsnålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/25/1976/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA (INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Yeytuo 464 mg injektionsvätska, lösning
lenakapavir
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BRUKSANVISNING FÖR ENDAST SJUKVÅRDSPERSONAL (INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Yeytuo 464 mg injektionsvätska, lösning
lenakapavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

463,5 mg/1,5 ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Endast för sjukvårdspersonal
BRUKSANVISNING

INJEKTIONSFLASKA x2



SPRUTA x2



18 G, 40 mm UPPDRAGNINGSNÅL x2



22 G, 13 mm INJEKTIONSNÅL x2



OBS: Alla komponenterna är för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

OBS!

- **TVÅ 1,5 ml injektioner** krävs för fullständig dos
- 18 G-nålen är **endast för uppdragning**

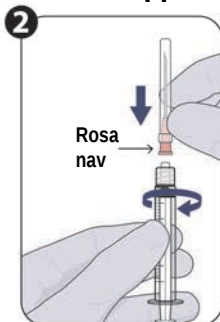
Kontrollera att:

- Injektionsflaskan och den förberedda sprutan innehåller en **gul till brun lösning utan partiklar**
- Innehållet **inte är skadat**
- Produktens utgångsdatum **inte har passerat**

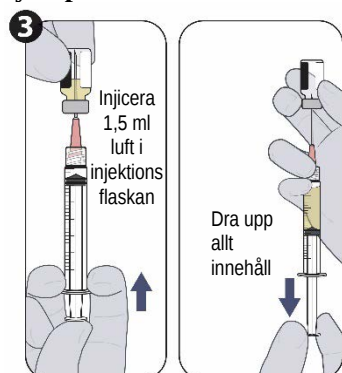
Förbered injektionsflaskan



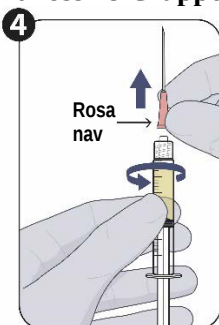
Fäst 18 G-uppdragningsnålen på sprutan



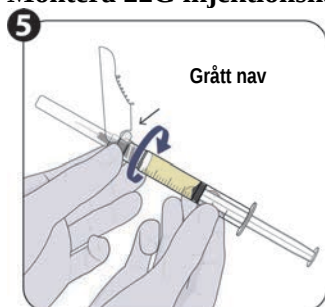
Fyll sprutan



Ta loss 18 G-uppdragningsnålen från sprutan



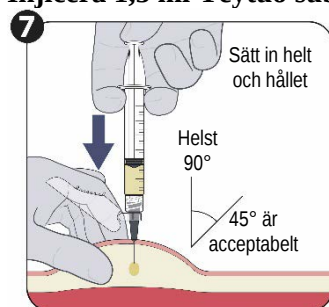
Montera 22G injektionsnålen på sprutan, avlägsna luftbubblor och fyll till 1,5 ml



Välj och rengör ett injektionsställe



Injicera 1,5 ml Yeytuo subkutant



Administrera den andra injektionen



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ BURK OCH KARTONG (FILMDRAGERAD TABLETT)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Yeytuo 300 mg filmdragerade tabletter
lenakapavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller lenakapavirnatrium motsvarande 300 mg lenakapavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

4 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackning. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1976/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Yeytuo [endast kartong]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [endast kartong]

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN
[Endast kartong]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Yeytuo 464 mg injektionsvätska, lösning lenakapavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Yeytuo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Yeytuo
3. Hur Yeytuo ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Yeytuo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Yeytuo är och vad det används för

Yeytuoinnehåller den aktiva substansen lenakapavir. Det är ett långverkande antiretroviralt läkemedel som kallas kapsidhämmare. Lenakapavir, den aktiva substansen i Yeytuo, binder till proteiner i hiv-1-virusets yttre skikt och hämmar dess förmåga att föröka sig och spridas.

Yeytuo används för att bidra till att **förebygga hiv-1-infektion hos vuxna och ungdomar** som väger minst 35 kg och som löper ökad risk att få hiv-1. Detta kallas *preexpositionsprofylax (PrEP)*. Det ska användas i kombination med säkrare sex.

2. Vad du behöver veta innan du ges Yeytuo

Du ska inte ges Yeytuo

- Om du är **allergisk** mot lenakapavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du **inte vet om du har hiv. Du måste testa dig** för att kontrollera att du inte redan har hiv innan du påbörjar behandling med Yeytuo. Yeytuo kan bara förebygga hiv om du inte redan har det.
- Om du tar något av följande läkemedel:
 - **rifampicin**, som används för att behandla vissa bakterieinfektioner såsom tuberkulos
 - **karbamazepin, fenytoin**, används för att förhindra krampanfall
 - **johannesört** (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro.

→ **Du ska inte ges Yeytuo och du ska omedelbart tala med läkaren eller sjuksköterskan** om du tror att något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

- **Att bara ta Yeytuo kanske inte förhindrar att du får hiv. Vidta extra åtgärder för att förebygga hiv medan du får Yeytuo.**

- Ha alltid skyddat sex. Använd kondom för att minska kontakten med sperma, vaginalvätska eller blod.
 - Dela inte och återanvänd inte nålar eller annan injektions- eller drogutrustning.
 - Testa dig för andra sexuellt överförbara infektioner som syfilis och gonorré. Dessa infektioner gör det lättare att smittas av hiv.
- **Hiv-testa dig** när läkaren eller sjuksköterskan säger åt dig att göra det. Du måste testa dig innan du påbörjar behandling med Yeytuo och innan varje injektion för att säkerställa att du förblir hiv-negativ medan du får detta läkemedel.
 - **Kom på alla besök** så att du får Yeytuo-injektionerna i rätt tid. Tala med läkare eller sjuksköterska om du funderar på att sluta med injektionerna: om du slutar med dem kan risken för att du får hiv öka. Om du slutar att gå på, eller missar dina inbokade injektioner, kan du behöva ta andra läkemedel eller vidta försiktighetsåtgärder för att minska risken för att få hiv och eventuellt utveckla resistens mot antivirala läkemedel.
 - **Tala med läkare eller sjuksköterska direkt** om du tror att du har smittats med hiv. Sjukvårdspersonalen kanske vill göra fler tester för att kontrollera att du fortfarande inte har hiv.
 - Om du får en influensaliknande sjukdom kan det betyda att du nyligen har smittats med hiv. Följande kan vara tecken på hiv-infektion:
 - trötthet
 - feber
 - led- eller muskelvärk
 - huvudvärk
 - kräkningar eller diarré
 - utslag
 - nattliga svettningar
 - förstörade lymfkörtlar i halsen eller ljumsken

→ **Informera din läkare eller sjuksköterska om du har haft influensaliknande symtom** under månaden före behandlingsstart med Yeytuo eller under behandlingen med Yeytuo.

Prata med läkare eller sjuksköterska om du har fler frågor om hur du kan förhindra att du får hiv.

- **Yeytuo injektion är ett långtidsverkande läkemedel**
Om du slutar med Yeytuo-injektioner kan lenakapavir (den aktiva substansen i Yeytuo) finnas kvar i kroppen i ett år eller längre efter din sista injektion, men mängden i kroppen kan vara för låg för att skydda dig från att få hiv.
- **Reaktioner där Yeytuo injiceras**

→ En förhårdnad eller knöl kan uppstå på injektionsstället. I vissa fall har sådana knölar kvarstått i mer än ett år och i vissa fall försvinner de inte. Meddela din läkare om den inte har försvunnit vid tiden för din nästa injektion. För mer information, se *avsnitt 4, Möjliga biverkningar*.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till någon som väger mindre än 35 kg eftersom det inte har studerats på sådana personer.

Andra läkemedel och Yeytuo

Tala om för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Yeytuo kan påverka eller påverkas av andra läkemedel. Då kanske Yeytuo eller

andra läkemedel inte verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras. I vissa fall kan läkaren eller sjuksköterskan behöva ändra dosen eller kontrollera mängden i blodet.

Läkemedel som aldrig får tas med Yeytuo:

- **rifampicin**, som används för att behandla vissa bakterieinfektioner såsom tuberkulos
- **karbamazepin, fenytoin**, används för att förhindra krampanfall
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro.

→ Om du tar något av dessa läkemedel, **ska du inte ges Yeytuo injektion och du ska omedelbart tala med läkaren eller sjuksköterskan.**

Tala med läkaren eller sjuksköterskan i synnerhet om du tar:

- läkemedel som används för behandling av vissa bakteriella infektioner, såsom tuberkulos, som innehåller:
 - rifabutin eller rifapentin
- antiepileptika som används för behandling av epilepsi och till att förhindra krampanfall och som innehåller:
 - oxkarbazepin eller fenobarbital
- läkemedel som används för behandling av migrän som innehåller:
 - dihydroergotamin eller ergotamin
- läkemedel som används för behandling av impotens och pulmonell hypertension, som innehåller:
 - sildenafil eller tadalafil
- läkemedel som används för behandling av impotens som innehåller:
 - vardenafil
- kortikosteroider (kallas också "steroider") som intas via munnen eller injiceras och som används för behandling av allergier, inflammatoriska magtarmsjukdomar och andra sjukdomar som orsakar inflammation i kroppen, som innehåller:
 - dexametason eller hydrokortison/kortison
- läkemedel som används för att sänka kolesterol, som innehåller:
 - lovastatin eller simvastatin
- antiarytmika som används för behandling av hjärtproblem, som innehåller:
 - digoxin
- läkemedel som används för att hjälpa dig att sova, som innehåller:
 - midazolam eller triazolam.
- antikoagulantia som används för att förhindra och behandla blodproppar, som innehåller:
 - rivaroxaban, dabigatran eller edoxaban.

→ **Kontakta din läkare eller sjuksköterska om du tar något av dessa läkemedel** eller om du börjar ta något av dessa läkemedel medan du får Yeytuo. Du ska inte avbryta behandlingen utan att tala med din läkare eller sjuksköterska.

Yeytuo är ett långtidsverkande läkemedel. Om du efter att ha talat med läkaren eller sjuksköterskan har beslutat dig för att sluta att ta Yeytuo ska du vara medveten om att en låg halt lenakapavir kan finnas kvar i kroppen under flera månader efter din sista injektion. Vissa andra läkemedel kan påverkas av de låga nivåerna lenakapavir i kroppen om du tar dem inom 9 månader efter din sista Yeytuo injektion. Du ska kontrollera med läkaren eller sjuksköterskan om andra sådana läkemedel är säkra för dig att ta efter att du har slutat att ta Yeytuo.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du ammar eller funderar på att amma ska du diskutera det med läkaren eller sjuksköterskan.

Körförmåga och användning av maskiner

Yeytuo förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

Yeytuo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektion, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur Yeytuo ges

Du måste göra ett hiv-test som visar negativt innan du påbörjar Yeytuo och innan varje injektion.

Du får ta tabletter genom munnen och läkare eller sjuksköterska ger dig injektioner under huden (subkutant) när du börjar med Yeytuo. Därefter får du injektioner var sjätte månad.

Dag 1:

- **Två tabletter** som sväljes. Dessa kan tas med eller utan mat.
- **Två injektioner** ges av läkare eller sjuksköterska. De två injektionerna kommer att ges samtidigt med minst 5 centimeters mellanrum och kan ges i buken (magen) eller låret.

Dag 2:

- **Två tabletter** som sväljes, som ovan.

Var sjätte månad:

- **Två injektioner** ges av läkare eller sjuksköterska, som ovan.

Om du har svårt att svälja tabletten hel kan du dela den på mitten. Ta båda tablethalvorna efter varandra så att du får hela dosen. Spara inte den delade tabletten.

Det är viktigt att du kommer på dina planerade besök var sjätte månad (26 veckor) för att få dina injektioner med Yeytuo. Detta fortsätter att skydda dig från att få hiv.

- Boka tid hos läkare eller sjuksköterska så att du säkert får efterföljande injektioner i rätt tid.
- Du måste få efterföljande injektioner inom 28 veckor efter den senaste injektionen.

Om du har fått för stor mängd av Yeytuo injektion

Läkaren eller sjuksköterskan ger dig detta läkemedel, så det är osannolikt att du kommer att få för mycket. Om du är orolig, tala med läkaren eller sjuksköterskan.

Om du missar ett besök för en injektion med Yeytuo

- Om du tror att du inte kan komma till besöket för dina injektioner ska du kontakta läkaren eller sjuksköterskan så snart som möjligt för att diskutera dina alternativ. Om du måste skjuta upp ett planerat injektionsbesök går det att tillfälligt ta Yeytuo-tabletter i stället.
- **Använda Yeytuo-tabletter om du måste skjuta upp ett injektionsbesök**
 - **Ta en tablett genom munnen var sjunde dag tills dina injektioner återupptas.** Tabletterna kan tas med eller utan mat.
 - Det är viktigt att fortsätta med Yeytuo enligt läkarens eller sjuksköterskans rekommendationer.

Om du missar eller kräks upp tabletterna ska du läsa bipacksedeln för Yeytuo-tabletter för att se vad du ska göra.

Sluta inte med Yeytuo injektioner utan att tala med läkaren eller sjuksköterskan

Fortsätt att få injektioner med Yeytuo så länge som din läkare eller sjuksköterska rekommenderar det. Sluta inte såvida inte läkaren eller sjuksköterskan råder dig att göra det. Om du missar Yeytuo injektioner eller -tabletter ökar risken för att du får hiv.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- **Reaktioner där Yeytuo injiceras**

Symtomen kan omfatta:

- en hård massa eller knöl, som kan ta längre tid att försvinna än andra reaktioner vid injektionsstället, eller inte försvinna alls.
- smärta och obehag
- inflammatorisk reaktion såsom rodnad, klåda och svullnad
- öppna sår i huden.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Yeytuo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är lenakapavir. Varje endosflaska innehåller 463,5 mg lenakapavir.

Övriga innehållsämnen är:

Makrogol (E1521), vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Yeytuo injektionsvätska, lösning (för injektion), är en klar, gul till brun lösning utan synliga partiklar. Yeytuo tillhandahålls i två injektionsflaskor av glas som var och en innehåller 1,5 ml injektionsvätska, lösning. Dessa injektionsflaskor ingår i en injektionssats som också innehåller 2 uppdragningsnålar (som gör det möjligt för läkaren eller sjuksköterskan att dra upp Yeytuo ur injektionsflaskan), 2 engångssprutor och 2 injektionsnålar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Bruksanvisning för Yeytuo 464 mg injektionsvätska, lösning

En förpackning innehåller

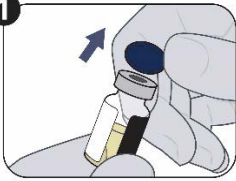
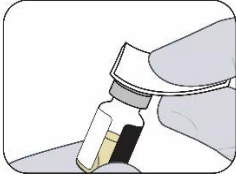
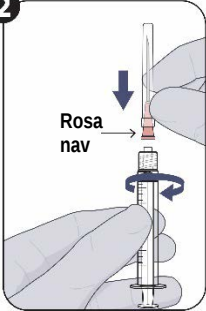
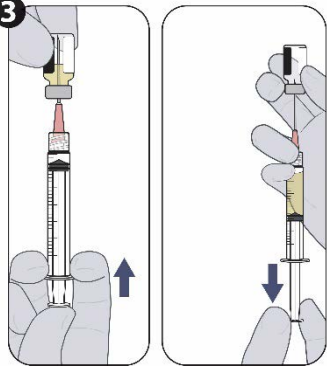
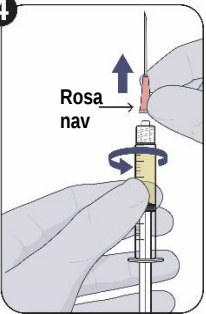
2 x injektionsflaskor	
2 x sprutor	
2 x 18 G, 40 mm uppdragningsnålar	
2 x 22 G, 13 mm injektionsnålar	

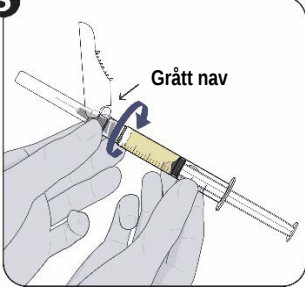
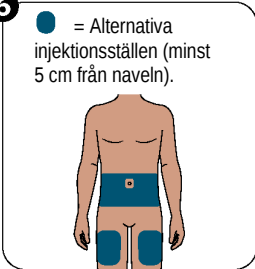
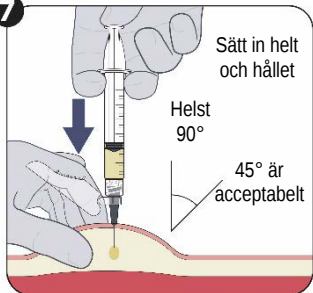
Alla komponenter är för engångsbruk.

För fullständig dos krävs **två 1,5 ml injektioner**. 18 G-nålen är **endast för uppdragning**.

Kontrollera att:

- Injektionsflaskan innehåller en **gul till brun lösning utan partiklar**
- Innehållet **inte är skadat**
- Produktens utgångsdatum **inte har passerat**

1. Förbered injektionsflaskan	
 	Ta bort locket.
	Rengör injektionsflaskans propp med en sprittork.
2. Fäst 18 G-uppdragningsnålen på sprutan	
	
3. Fyll sprutan	
	• Injicera 1,5 ml luft i injektionsflaskan. • Dra upp allt innehåll.
4. Ta loss 18 G-uppdragningsnålen från sprutan	
	

5. Montera 22G injektionsnålen på sprutan, avlägsna luftbubblor och fyll till 1,5 ml	
5 	
6. Välj och rengör ett injektionsställe	
6  ● = Alternativa injektionsställen (minst 5 cm från naveln).	Alternativ för injektionsställen (minst 5 cm från naveln)
7. Injicera 1,5 ml Yeytuo subkutant	
7  Sätt in helt och hållet Helst 90° 45° är acceptabelt	
8. Administrera den andra injektionen	
8  Upprepa stegen för den andra injektionen minst 5 cm från det första injektionsstället	

Bipacksedel: Information till patienten

Yeytuo 300 mg filmdragerade tabletter lenakapavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Yeytuo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Yeytuo
3. Hur du tar Yeytuo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Yeytuo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Yeytuo är och vad det används för

Yeytuo innehåller den aktiva substansen lenakapavir. Det är ett långverkande antiretroviralt läkemedel som kallas kapsidhämmare. Lenakapavir, den aktiva substansen i Yeytuo, binder till proteiner i hiv-1-virusets yttre skikt och hämmar dess förmåga att föröka sig och spridas.

Yeytuo används för att bidra till att **förebygga hiv-1-infektion hos vuxna och ungdomar** som väger minst 35 kg och som löper ökad risk att få hiv-1. Detta kallas *preexpositionsprofylax (PrEP)*. Det ska användas i kombination med säkrare sex.

Läkaren råder dig att ta Yeytuo tabletter när du ges Yeytuo injektioner första gången.

Om du får Yeytuo injektioner och vet att du kommer att missa planerade Yeytuo injektioner kan du ta Yeytuo tabletter i stället tills injektionerna kan återupptas (se avsnitt 3).

2. Vad du behöver veta innan du tar Yeytuo

Ta inte Yeytuo

- Om du är **allergisk** mot lenakapavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du **inte vet om du har hiv. Du måste testa dig** för att kontrollera att du inte redan har hiv innan du påbörjar behandling med Yeytuo. Yeytuo kan bara förebygga hiv om du inte redan har det.
- Om du tar något av följande läkemedel:
 - **rifampicin**, som används för att behandla vissa bakterieinfektioner såsom tuberkulos
 - **karbamazepin, fenytoin**, används för att förhindra krampanfall
 - **johannesört** (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro.

→ **Du ska inte ta Yeytuo och du ska omedelbart tala med läkaren eller sjuksköterskan** om du tror att något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

- **Att bara ta Yeytuo kanske inte förhindrar att du får hiv. Vidta extra åtgärder för att förebygga hiv medan du får Yeytuo.**
 - Ha alltid skyddat sex. Använd kondom för att minska kontakten med sperma, vaginalvätska eller blod.
 - Dela inte med dig av eller återanvänd inte nålar eller annan injektions- eller drogutrustning.
 - Testa dig för andra sexuellt överförbara infektioner såsom syfilis och gonorré. Dessa infektioner gör det lättare för dig att smittas av hiv.
- **Hiv-testa dig** när läkaren eller sjuksköterskan säger åt dig att göra det. Du måste testa dig innan du påbörjar Yeytuo och innan varje injektion för att säkerställa att du förblir hiv-negativ medan du får detta läkemedel.
- **Kom på alla besök** så att du får Yeytuo-injektionerna i rätt tid. Tala med läkare eller sjuksköterska om du funderar på att sluta med injektionerna: om du slutar med dem kan risken för att du får hiv öka. Om du slutar att gå på, eller missar dina inbokade injektioner kan du behöva ta andra läkemedel eller vidta försiktighetsåtgärder för att minska risken för att få hiv och eventuellt utveckla resistens mot antivirala läkemedel.
- **Tala med läkare eller sjuksköterska direkt** om du tror att du har smittats av hiv. Sjukvårdspersonalen kanske vill göra fler tester för att kontrollera att du fortfarande inte har hiv.
- Om du får en influensaliknande sjukdom kan det betyda att du nyligen har smittats med hiv. Följande kan vara tecken på hiv-infektion:
 - trötthet
 - feber
 - led- eller muskelsmär
 - huvudvärk
 - kräkningar eller diarré
 - utslag
 - nattliga svettningar
 - förstörade lymfkörtlar i halsen eller ljumsken

→ **Informera din läkare eller sjuksköterska om du har haft influensaliknande symtom** under månaden före behandlingsstart med Yeytuo eller under behandlingen med Yeytuo.

Prata med läkare eller sjuksköterska om du har fler frågor om hur du kan förhindra att du får hiv.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till någon som väger mindre än 35 kg eftersom det inte har studerats på sådana personer.

Andra läkemedel och Yeytuo

Tala om för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Yeytuo kan påverka eller påverkas av andra läkemedel. Då kanske Yeytuo eller andra läkemedel inte verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras. I vissa fall kan läkaren eller sjuksköterskan behöva ändra dosen eller kontrollera mängden i blodet.

Läkemedel som aldrig får tas med Yeytuo:

- **rifampicin**, som används för att behandla vissa bakterieinfektioner såsom tuberkulos
- **karbamazepin, fenytoin**, används för att förhindra krampanfall
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro.

→ Om du tar något av dessa läkemedel, **ta inte Yeytuo utan kontakta omedelbart läkaren eller sjuksköterskan.**

Tala med läkaren eller sjuksköterskan i synnerhet om du tar:

- läkemedel som används för behandling av vissa bakteriella infektioner, såsom tuberkulos, som innehåller:
 - rifabutin eller rifapentin
- antiepileptika som används för behandling av epilepsi och till att förhindra krampanfall och som innehåller:
 - oxkarbazepin eller fenobarbital
- läkemedel som används för behandling av migrän som innehåller:
 - dihydroergotamin eller ergotamin
- läkemedel som används för behandling av impotens och pulmonell hypertension, som innehåller:
 - sildenafil eller tadalafil
- läkemedel som används för behandling av impotens som innehåller:
 - vardenafil
- kortikosteroider (kallas också "steroider") som intas via munnen eller injiceras och som används för behandling av allergier, inflammatoriska magtarmsjukdomar och andra sjukdomar som orsakar inflammation i kroppen, som innehåller:
 - dexametason eller hydrokortison/kortison
- läkemedel som används för att sänka kolesterol, som innehåller:
 - lovastatin eller simvastatin
- antiarytmika som används för behandling av hjärtproblem, som innehåller:
 - digoxin
- läkemedel som används för att hjälpa dig att sova, som innehåller:
 - midazolam eller triazolam.
- antikoagulantia som används för att förhindra och behandla blodproppar, som innehåller:
 - rivaroxaban, dabigatran eller edoxaban.

→ **Kontakta din läkare eller sjuksköterska om du tar något av dessa läkemedel** eller om du börjar ta något av dessa läkemedel medan du får Yeytuo. Du ska inte avbryta behandlingen utan att tala med din läkare eller sjuksköterska.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du ammar eller funderar på att amma ska du diskutera det med läkaren eller sjuksköterskan.

Körförmåga och användning av maskiner

Yeytuo förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

Yeytuo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Yeytuo

Du måste göra ett hiv-test som visar negativt innan du påbörjar behandling med Yeytuo och innan varje injektion.

Du får ta tabletter genom munnen och läkare eller sjuksköterska ger dig injektioner under huden (subkutant) när du börjar med Yeytuo. Därefter får du injektioner var sjätte månad.

Dag 1:

- **Två tabletter** som sväljes. Dessa kan tas med eller utan mat.
- **Två injektioner** ges av läkare eller sjuksköterska. De två injektionerna kommer att ges samtidigt med minst 5 centimeters mellanrum och kan ges i buken (magen) eller låret.

Dag 2:

- **Två tabletter** som sväljes, som ovan.

Var sjätte månad:

- **Två injektioner** ges av läkare eller sjuksköterska, som ovan.

Om du har svårt att svälja tabletten hel kan du dela den på mitten. Ta båda tablethalvorna efter varandra så att du får hela dosen. Spara inte den delade tabletten.

Det är viktigt att du kommer på dina planerade besök var sjätte månad (26 veckor) för att få dina injektioner med Yeytuo. Detta fortsätter att hjälpa dig att skydda dig mot hiv.

- Boka tid hos läkare eller sjuksköterska så att du säkert får efterföljande injektioner i rätt tid.
- Du måste få efterföljande injektioner inom 28 veckor efter den senaste injektionen.

Om du har tagit för stor mängd av Yeytuo

Kontakta omedelbart läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonalen för råd. Om du tar mer än rekommenderad dos av Yeytuo kan du löpa större risk att drabbas av biverkningar (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).

Det är viktigt att inte missa en dos Yeytuo tabletter.

Om du glömmer att ta dina tabletter, kontakta omedelbart läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonalen.

Om du kräks inom 3 timmar efter att ha tagit Yeytuo tabletter, kontakta omedelbart läkaren eller sjuksköterskan och ta ytterligare två tabletter. Om du kräks mer än 3 timmar efter att ha tagit Yeytuo tabletter behöver du inte ta ytterligare tabletter, utan vänta tills det är dags att ta nästa omgång tabletter eller injektion enligt schemat.

Om du missar ett besök för en injektion med Yeytuo

- Om du tror att du inte kan komma till besöket för dina injektioner ska du kontakta läkaren eller sjuksköterskan så snart som möjligt för att diskutera dina alternativ. Om du inte kan komma på ett planerat injektionsbesök går det att tillfälligt ta Yeytuo tabletter i stället.
- **Använda Yeytuo tabletter om du inte kan komma på ett injektionsbesök**
 - **Ta en tablett genom munnen var sjunde dag tills dina injektioner återupptas.** Tabletterna kan tas med eller utan mat.

- Det är viktigt att fortsätta med Yeytuo enligt läkarens eller sjuksköterskans rekommendationer.

Sluta inte att ta Yeytuo tabletter utan att tala med läkaren eller sjuksköterskan.

Ta Yeytuo så länge som läkaren rekommenderar det. Sluta inte såvida inte läkaren råder dig att göra det. Om du missar Yeytuo injektioner eller -tabletter ökar risken för att du får hiv.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Yeytuo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är lenakapavir. En tablett innehåller lenakapavirnatium motsvarande 300 mg lenakapavir.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

Mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa (E460), kroskarmellosnatrium (E468), kopovidon, magnesiumstearat (E572), poloxamer (se avsnitt 2, *Yeytuo innehåller natrium*).

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Yeytuo filmdragerade tabletter är beige, kapselformade, filmdragerade tabletter, märkta med "GSI" på tablettens ena sida och med "62L" på tablettens andra sida. Yeytuo tillhandahålls i en burk med 4 tabletter. Varje burk innehåller kiselgel som torkmedel som måste ligga kvar i burken för att bidra till att skydda tabletterna. Kiselgeltorkmedlet finns i en separat påse och ska inte sväljas.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEGÄRAN OM ETT ÅRS MARKNADSFÖRINGSSKYDD

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **ett års marknadsföringsskydd**

CHMP granskade de uppgifter som lämnats av innehavaren av godkännande för försäljning, med beaktande av bestämmelserna i artikel 14.11 i förordning (EG) nr 726/2004, och anser att den nya terapeutiska indikationen ger betydande kliniska fördelar jämfört med befintliga, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.