

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vitekta 85 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 85 mg елвитегравир (elvitegravir).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 6,2 mg лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Зелена филмирана таблетка с петоъгълна форма, с размери 8,9 mm x 8,7 mm, с вдлъбнато релефно означение “GSI” от едната страна и “85” от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vitekta, приложен едновременно с потенциран с ритонавир протеазен инхибитор и с други антиретровирусни средства, е показан за лечение на инфекция с човешкия вирус на имунната недостатъчност тип -1 (HIV-1) при възрастни, които са инфектирани с HIV-1 без познати мутации, свързани с резистентност към елвитегравир (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекции.

Дозировка

Vitekta трябва да се прилага в комбинация с потенциран с ритонавир протеазен инхибитор.

Трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта за едновременно прилагания, потенциран с ритонавир, протеазен инхибитор.

Препоръчителната доза Vitekta е една таблетка от 85 mg или една таблетка от 150 mg приета перорално един път дневно с храна. Изборът на дозата на Vitekta зависи от едновременно прилагания протеазен инхибитор (вж. Таблица 1 и точки 4.4 и 4.5). За употребата на таблетката от 150 mg, моля, вижте кратката характеристика на продукта Vitekta 150 mg таблетки.

Vitekta трябва да се прилага един път дневно, както следва:

- или едновременно с потенцирания с ритонавир протеазен инхибитор, прилаган един път дневно
- или с първата доза на потенцирания с ритонавир протеазен инхибитор, прилаган два пъти дневно.

Таблица 1: Препоръчителни схеми на прилагане

Доза Vitekta	Доза на едновременно прилагания потенциран с ритонавир протеазен инхибитор
85 mg един път дневно	атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg един път дневно
	лопинавир 400 mg и ритонавир 100 mg два пъти дневно
150 mg един път дневно	дарунавир 600 mg и ритонавир 100 mg два пъти дневно
	фосампренавир 700 mg и ритонавир 100 mg два пъти дневно

Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за употреба на Vitekta с честоти на прилагане или HIV-1 протеазни инхибитори, различни от посочените в Таблица 1.

Пропусната доза

Ако пациентът пропусне една доза Vitekta в рамките на 18 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Vitekta с храна възможно най-скоро и да продължи по обичайната схема на прилагане. Ако пациент пропусне една доза Vitekta с повече от 18 часа и вече почти е дошло време за следващата доза, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 1 час след приема на Vitekta, трябва да се приеме друга таблетка.

Специални популации

Старческа възраст

Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за дозировката при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата на Vitekta при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата на Vitekta при пациенти с леко (Child-Pugh клас A) или умерено (Child-Pugh клас B) чернодробно увреждане. Елвитегравир не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на елвитегравир при деца на възраст 0 до ненавършени 18 години все още не са установени (вж. точка 5.1). Липсват данни.

Начин на приложение

Vitekta трябва да се приема перорално, веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Филмираните таблетки не трябва да се дъвчат или натрошават.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение със следните лекарствени продукти, поради опасност от загуба на вирусологичен отговор и възможно развитие на резистентност (вж. точка 4.5):

- антиконвулсанти: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин
- антимикобактериални средства: рифампицин
- растителни продукти: жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Употребата на Vitekta с HIV-1 протеазни инхибитори или с честоти на прилагане, различни от посочените в Таблица 1 може да доведе до недостатъчни или повишени плазмени нива на елвитегравир и/или едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Резистентност

В повечето случаи резистентните на елвитегравир вируси демонстрират кръстосана резистентност към инхибитора на трансфера на интегразната верига ритегравир (вж. точка 5.1).

Елвитегравир има относително ниска генетична бариера за резистентност. По тази причина, винаги когато е възможно, Vitekta трябва да се прилага с напълно активен, потенциран с ритонавир, протеазен инхибитор и второ напълно активно антиретровирусно средство, за да се сведе до минимум възможността за вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (вж. точка 5.1).

Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Елвитегравир се метаболизира главно чрез CYP3A. Едновременното приложение на Vitekta със силни индуктори на CYP3A (включително жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.5). Не се препоръчва едновременната употреба на Vitekta с умерени индуктори на CYP3A (включително, но не само ефавиренц и бозентан (вж. точка 4.5).

Поради необходимостта от едновременно прилагане на Vitekta с потенциран с ритонавир протеазен инхибитор, предписващите лечението трябва да направят справка с кратката характеристика на продукта на едновременно прилагания протеазен инхибитор и ритонавир за противопоказани лекарствени продукти и за други важни междолекарствени взаимодействия, които потенциално могат да причинят животозастрашаващи нежелани реакции или загуба на терапевтичния ефект и евентуално развитие на резистентност.

Установено е, че атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир значително повишават плазмените концентрации на елвитегравир (вж. точка 4.5). Когато се използва в комбинация с атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир, дозата на Vitekta трябва да се намали от 150 mg веднъж дневно до 85 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Едновременно приложение на Vitekta и сродни активни вещества: Vitekta трябва да се използва в комбинация с потенциран с ритонавир протеазен инхибитор. Vitekta не трябва да се използва с протеазен инхибитор, потенциран с друго лекарство, понеже няма установени препоръки за прилагане в такива комбинации. Потенцирането на елвитегравир с друго средство, различно от ритонавир, може да доведе до субоптимални плазмени концентрации на елвитегравир и/или на протеазния инхибитор, което да доведе до загуба на терапевтичния ефект и възможно развитие на резистентност.

Vitekta не трябва да се използва в комбинация с продукти, съдържащи елвитегравир или фармакокинетично потенциращи средства, различни от ритонавир.

Изисквания към контрацепцията

Пациентки с детероден потенциал трябва да използват или хормонален контрацептивен препарат, съдържащ поне 30 µg етинилестрадиол и съдържащ норгестимат като прогестаген, или трябва да използват алтернативен надежден метод за контрацепция (вж. точки 4.5 и 4.6). Едновременното приложение на елвитегравир с перорални контрацептиви, съдържащи прогестагени, различни от норгестимат, не е проучвано и затова трябва да се избягва.

Пациенти, употребяващи естрогени като хормонална заместителна терапия трябва да бъдат клинично проследявани за признаци на естрогенен дефицит (вж. точка 4.5).

Опортюнистични инфекции

При пациенти, получаващи Vitekta или друга антиретровирусна терапия, може да продължат да се развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV и затова пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

Пациенти с HIV, коинфектирани с вируса на хепатит В или С

Пациентите с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с антиретровирусна терапия, имат повишен риск за развитие на тежки и потенциално фатални нежелани чернодробни реакции.

Лекарите трябва да следват съвременните препоръки за оптимално лечение на инфекции с HIV при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В (HEV).

Чернодробно заболяване

Елвитегравир не е проучен при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). Не се налага адаптиране на дозата на Vitekta при пациенти с леко (Child-Pugh клас A) или умерено (Child-Pugh клас B) чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен хепатит, има повишена честота на отклоненията в чернодробната функция по време на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателство за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и когато е необходимо да се приложи лечение.

В условията на имунна реактивация се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), има съобщения за случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Помощни вещества

Vitekta съдържа лактоза. Следователно, пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Взаимодействия с индуктори на CYP3A

Елвитегравир се метаболизира главно от CYP3A (вж. точка 5.2). Лекарствените продукти, които са мощни (водещи до > 5-кратно повишение на клирънса на субстрата) или умерени (водещи до 2-5 кратно повишение на клирънса на субстрата) индуктори на CYP3A се очаква да понижат плазмените концентрации на елвитегравир.

Противопоказано едновременно приложение

Противопоказано е едновременното приложение на Vitekta с лекарствени продукти, които са мощни индуктори на CYP3A, понеже очакваното понижение на плазмените концентрации на елвитегравир може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност към елвитегравир (вж. точка 4.3).

Непрепоръчвано едновременно приложение

Не се препоръчва едновременното приложение на Vitekta с лекарствени продукти, които са умерени индуктори на CYP3A (включително, но не само ефавиренц и бозентан), понеже очакваното понижение на плазмените концентрации на елвитегравир може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност към елвитегравир (вж. точка 4.4).

Взаимодействия, налагащи корекция на дозата на Vitekta

Елвитегравир е подложен на оксидативен метаболизъм чрез CYP3A (главен път) и глюкурониране чрез UGT1A1/3 ензими (второстепенен път). Едновременното приложение на Vitekta с лекарствени продукти, които представляват мощни инхибитори на UGT1A1/3 може да доведе до повишени плазмени концентрации на елвитегравир и е възможно да се наложат промени на дозата. Например, установено е, че атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир (мощни инхибитори на UGT1A1/3) значително повишават плазмените концентрации на елвитегравир (вж. Таблица 2). Съответно, когато се използва в комбинация с атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир, дозата на Vitekta трябва да се намали от 150 mg веднъж дневно до 85 mg веднъж дневно (вж. точки 4.2 и 4.4).

Други взаимодействия

Елвитегравир е умерен индуктор и може да има способността да индуцира CYP2C9 и/или индуцируеми UGT ензими. Като такъв, елвитегравир може да намали плазмената концентрация на субстрати на CYP2C9 (като варфарин) или UGT (като етинил естрадиол). В допълнение, проучвания *in vitro* показват, че елвитегравир е слаб до умерен индуктор на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A ензимите. Елвитегравир също може да бъде слаб до умерен индуктор на CYP2B6 и CYP2C8 ензими, понеже тези ензими се регулират по начин подобен на CYP2C9 и CYP3A.

Клиничните данни показват обаче, че няма клинично значими промени в експозицията на метадон (който основно се метаболизира чрез CYP2B6 и CYP2C19) след едновременно приложение с потенциран елвитегравир в сравнение с прилагането само на метадон (вж. Таблица 2).

Елвитегравир е субстрат за OATP1B1 и OATP1B3 и инхибитор на OATP1B3 *in vitro*. Не е известно значението на тези взаимодействия *in vivo*.

Взаимодействията между елвитегравир и евентуалните едновременно прилагани лекарствени продукти са изброени в Таблица 2 по-долу (повишението е отбелязано с “↑”, понижението - с “↓”, липсата а промяна - с “↔”). Тези взаимодействия се базират или на проучвания за лекарствени взаимодействия, или на прогнозираните взаимодействия в резултат от очакваната степен на взаимодействие и потенциала за сериозни нежелани лекарствени реакции или загуба на терапевтичен ефект.

При проучване на взаимодействията, ефектът на Vitekta е бил определен чрез сравняване на фармакокинетиката на потенциран елвитегравир (с използване или на ритонавир, или на кобицистат като фармакокинетичен енхансер) при липса и при наличие на едновременно прилагания лекарствен продукт. Не са проучвани взаимодействия при използване на непотенциран елвитегравир. Освен където е посочено в Таблица 2, дозата на потенцирания елвитегравир или едновременно прилагания лекарствен продукт е била една и съща, когато са прилагани самостоятелно или в комбинация. Фармакокинетичните параметри на протеазните инхибитори, представени в Таблица 2, са оценени в присъствието на ритонавир.

Въпреки че може да няма реални или прогнозни взаимодействия между даден лекарствен продукт и елвитегравир, възможно е да има взаимодействия между лекарствен продукт и ритонавир и/или прилагания едновременно с елвитегравир протеазен инхибитор. Предписващият лекар трябва винаги да прави справка с кратката характеристика на продукта за ритонавир или за протеазния инхибитор.

Таблица 2: Взаимодействия между елвитегравир и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
HIV протеазни инхибитори		
Атазанавир (300 mg един път дневно) Елвитегравир (200 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Установено е, че атазанавир/ритонавир значително повишава плазмените концентрации на елвитегравир. Елвитегравир: AUC: ↑ 100% C _{max} : ↑ 85% C _{min} : ↑ 188% Атазанавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35%	Когато се използва в комбинация с атазанавир, дозата на Vitekta трябва да бъде 85 mg един път дневно. Когато се използва в комбинация с Vitekta, препоръчителната доза на атазанавир е 300 mg с ритонавир 100 mg един път дневно. Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за прилагане при едновременно приложение с

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
Атазанавир (300 mg един път дневно) Елвитегравир (85 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ [*] C _{max} : ↔ [*] C _{min} : ↑ 38% [*] Атазанавир: AUC: ↔ ^{**} C _{max} : ↔ ^{**} C _{min} : ↔ ^{**} [*] в сравнение с елвитегравир/ритонавир 150/100 mg един път дневно. ^{**} в сравнение с атазанавир/ритонавир 300/100 mg един път дневно.	атазанавир в други дози (вж. точка 4.2).
Дарунавир (600 mg два пъти дневно) Елвитегравир (125 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg два пъти дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17%	Когато се използва в комбинация с дарунавир, дозата на Vitekta трябва да бъде 150 mg един път дневно. Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за прилагане при едновременно приложение с дарунавир в други дози (вж. точка 4.2).
Фосампренавир (700 mg два пъти дневно) Елвитегравир (125 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg два пъти дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Фосампренавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Когато се използва в комбинация с фосампренавир, дозата на Vitekta трябва да бъде 150 mg един път дневно. Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за прилагане при едновременно приложение с фосампренавир в други дози (вж. точка 4.2).
Лопинавир/Ритонавир (400/100 mg два пъти дневно) Елвитегравир (125 mg един път дневно)	Установено е, че лопинавир/ритонавир значително повишава плазмените концентрации на елвитегравир. Елвитегравир: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 52% C _{min} : ↑ 138% Лопинавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8%	Когато се използва в комбинация с лопинавир/ритонавир, дозата на Vitekta трябва да бъде 85 mg един път дневно. Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за прилагане при едновременно приложение с лопинавир/ритонавир в други дози (вж. точка 4.2).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
Типранавир (500 mg два пъти дневно) Елвитегравир (200 mg един път дневно) Ритонавир (200 mg два пъти дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Типранавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11%	Поради недостатъчни клинични данни комбинацията на елвитегравир с типранавир не се препоръчва (вж. точка 4.2).
НИОТ		
Диданозин (400 mg един път дневно) Елвитегравир (200 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Диданозин: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 16%	Тъй като диданозин се прилага на гладно, диданозин трябва да се прилага поне един час преди или два часа след Vitekta (които се прилага с храна). Препоръчва се клинично проследяване.
Зидовудин (300 mg два пъти дневно) Елвитегравир (200 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Зидовудин: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно със зидовудин.
Ставудин (40 mg един път дневно) Елвитегравир (200 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ставудин: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно със ставудин.
Абакавир (600 mg един път дневно) Елвитегравир (200 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Абакавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с абакавир.
Тенофовир дизопроксил фумарат (300 mg един път дневно) Емтрицитабин (200 mg един път дневно) Елвитегравир (50 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с тенофовир дизопроксил фумарат или с емтрицитабин.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
ННИОТ		
Ефавиренц	Не е проучвано взаимодействието с елвитегравир. Очаква се едновременното приложение на ефавиренц и елвитегравир да намали плазмените концентрации на елвитегравир, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и евентуално развитие на резистентност.	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
Етравирин (200 mg два пъти дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Етравирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с етравирин.
Невирапин	Не е проучвано взаимодействието с елвитегравир. Очаква се едновременното приложение на невирапин и елвитегравир да намали плазмените концентрации на елвитегравир, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и евентуално развитие на резистентност.	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
Рилпивириин	Не е проучвано взаимодействието с елвитегравир.	Не се очаква едновременното приложение на елвитегравир и рилпивириин да промени плазмените концентрации на елвитегравир, затова не се налага коригиране на дозата на Vitekta.
CCR5 антагонисти		
Маравирок (150 mg два пъти дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Маравирок:[§] AUC: ↑ 186% C_{max}: ↑ 115% C_{min}: ↑ 323%	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с маравирок. [§]Поради инхибирането на CYP3A от ритонавир, експозицията на маравирок е значително повишена.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
АНТИАЦИДИ		
Антиацидна суспензия, съдържаща магнезий/алуминий (единична доза от 20 ml) Elvitegravir (50 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир (антиацидна суспензия, дадена с интервал $\pm$ 4 часа от приложението на елвитегравир): AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$ Елвитегравир (едновременно приложение на антиациди): AUC: $\downarrow$ 45% C_{max}: $\downarrow$ 47% C_{min}: $\downarrow$ 41%	Плазмените концентрации на елвитегравир са по-ниски при прием на антиацидни средства поради локалното образуване на комплекси в стомашно-чревния тракт, а не поради промени в стомашното pH. Препоръчва се интервал от поне 4 часа между приема на Vitekta и на антиацидното средство.
ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ		
Мултивитаминни добавки	Не е проучвано взаимодействието с елвитегравир.	Тъй като не може да се изключи ефектът на образуване на катионни комплекси на елвитегравир при едновременно приложение с мултивитаминни добавки, се препоръчва интервал от поне 4 часа между приема на Vitekta и мултивитаминните добавки.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон (80-120 mg един път дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Кобицистат (150 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$ Метадон: AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с метадон.
Бупренорфин/Налоксон (16/4 mg до 24/6 mg дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Кобицистат (150 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$ Бупренорфин: AUC: $\uparrow$ 35% C_{max}: $\uparrow$ 12% C_{min}: $\uparrow$ 66% Налоксон: AUC: $\downarrow$ 28% C_{max}: $\downarrow$ 28%	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с бупренорфин/налуксон.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Противогъбични средства		
Кетоконазол (200 mg два пъти дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67% ↑ Кетоконазол [§]	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с кетоконазол. [§] Поради инхибирането на CYP3A от ритонавир, експозицията на кетоконазол е повишена.
HCV протеазни инхибитори		
Телапревир (750 mg три пъти дневно)/ Елвитегравир (85 mg един път дневно) Атазанавир (300 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Телапревир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 40%* *в сравнение с атазанавир/ритонавир 300/100 mg плюс елвитегравир 85 mg един път дневно.	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с потенциран с ритонавир атазанавир плюс телапревир.
Антимикобактериални средства		
Рифабутин (150 mg един път през ден) Елвитегравир (300 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Рифабутин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Не се препоръчва едновременното приложение на Vitekta и рифабутин. Ако е необходимо комбинирането им, препоръчителната доза рифабутин е 150 mg 3 пъти седмично в определени дни (напр. понеделник-сряда-петък).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
	25-О-дезацетил-рифабутин: § AUC: ↑ 851%^{**} C_{max}: ↑ 440%^{**} C_{min}: ↑ 1 836%^{**} * в сравнение с елвитегравир/ритонавир 300/100 mg един път дневно. ** в сравнение с рифабутин 300 mg един път дневно. Общата антимикобактериална активност се повишава с 50%.	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с намалена доза рифабутин. Не е проучено допълнително понижаване на дозата на рифабутин. Трябва да се има предвид, че прием два пъти седмично на доза от 150 mg може да не осигурява оптимална експозиция на рифабутин, водейки до риск от резистентност към рифабутин и неуспех на лечението. § Поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, експозицията на 25-О-дезацетил рифабутин е повишена.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Варфарин	Не е проучвано взаимодействието с елвитегравир. Възможно е концентрациите на варфарин да бъдат повлияни при едновременно приложение с елвитегравир.	Препоръчва се проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение на Vitekta. Проследяването на INR трябва да продължи през първите седмици след прекратяване на лечението с Vitekta.
H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Фамотидин (40 mg един път дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Кобицистат (150 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с фамотидин.
ИНХИБИТОРИ НА HMG-CoA РЕДУКТАЗАТА		
Розувастатин (единична доза от 10 mg) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Кобицистат (150 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Розувастатин: AUC: ↑ 38% C_{max}: ↑ 89% C_{min}: ↑ 43%	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с розувастатин.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с ритонавир елвитегравир
Аторвастатин Флувастатин Питавастанин Правастатин	Не е проучвано взаимодействието с елвитегравир. Не се очаква плазмените концентрации на субстратите на ОАТР да се променят при едновременно приложение на елвитегравир. Не се очаква плазмените концентрации на елвитегравир да се променят при едновременно приложение на субстрати/инхибитори на ОАТР.	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с аторвастатин, флувастатин, питавастанин или правастатин.
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат (0,180/0,215 mg един път дневно) Етиниелестрадиол (0,025 mg един път дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Кобицистат (150 mg един път дневно) ¹	Норгестимат: AUC: ↑ 126% C _{max} : ↑ 108% C _{min} : ↑ 167% Етиниелестрадиол: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44% Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на Vitekta и хормонални контрацептиви. Хормоналният контрацептив трябва да съдържа поне 30 µg етиниелестрадиол и да съдържа норгестимат като прогестаген или пациентките трябва да използват алтернативен надежден метод за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6). Дългосрочните ефекти на значително повишена експозиция към прогестерон не са известни. Едновременното приложение на елвитегравир с перорални контрацептиви, съдържащи прогестагени, различни от норгестимат, не е проучвано и затова трябва да се избягва.
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Омепразол (40 mg един път дневно) Елвитегравир (50 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с омепразол.

¹ Настоящото проучване е проведено с използване на комбинираната таблетка с фиксирани дози елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Употребата на Vitekta трябва да се съпровожда от използване на ефективна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени клинични данни от употребата на елвитегравир при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти на елвитегравир, свързани с репродуктивна токсичност. Оценените при зайци максимални експозиции обаче, не надвишават тези, които се постигат при терапевтични условия (вж. точка 5.3).

Vitekta не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с елвитегравир.

Кърмене

Не е известно дали елвитегравир/метаболитите му се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове показват екскреция на елвитегравир в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Затова Vitekta не трябва да се прилага в периода на кърмене.

С цел избягване предаването на HIV на кърмачето се препоръчва инфектирани с HIV жени да не кърмят децата си при никакви обстоятелства.

Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на елвитегравир върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на елвитегравир върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на елвитегравир върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Оценката на нежеланите лекарствени реакции се основава на данните от едно контролирано клинично проучване (GS-US-185-0145), в което 712 инфектирани с HIV 1 възрастни с предходно антиретровирусно лечение са получили елвитегравир (n = 354) или ралтегравир (n = 358), всеки приложен с базисно лечение, включващо напълно активен, потенциран с ритонавир, протеазен инхибитор и други антиретровирусни средства. От тези 712 пациенти, 543 (269 елвитегравир и 274 ралтегравир) и 439 (224 елвитегравир и 215 ралтегравир) са получавали лечение съответно поне 48 и 96 седмици.

Най-често съобщаваните нежелани реакции към елвитегравир са диария (7,1%) и гадене (4,0%) (вж. Таблица 3).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции към елвитегравир от опита от клинични проучвания са изброени в Таблица 3 по-долу, по системо-органи класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се определят като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) или нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$).

Таблица 3: Таблично обобщение на нежеланите реакции към елвитегравир на базата на опита от 96 седмично лечение в клинично проучване GS-US-183-0145

Честота	Нежелани лекарствени реакции
<i>Психични нарушения:</i>	
Нечести	суицидни мисли и опит за самоубийство (при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване), депресия, безсъние
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Чести	главоболие
Нечести	замаяност, парестезия, сомнолентност, дисгеузия
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Чести:	абдоминална болка, диария, повръщане, гадене
Нечести:	диспепсия, раздуване на корема, флатуленция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести:	обрив
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Чести:	умора

Описание на избрани нежелани реакции

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на аутоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоизвестни рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Диария

При проучването GS-US-183-0145, се съобщава за диария като нежелана лекарствена реакция при 7,1% от участниците в групата на лечение с елвитегравир и при 5,3% от участниците в групата на лечение с ралтегравир. При тези участници диарията е била лека до умерена по тежест и не е довела до прекратяване на приема на проучваното лекарство.

Педиатрична популация

Няма данни при деца под 18-годишна възраст. Vitekta не се препоръчва за тази популация (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за доказателства за интоксикация. Лечението при предозиране с елвитегравир се състои от общи поддържащи

мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента.

В случаи на предозиране на елвитегравир няма специфичен антидот. Тъй като елвитегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини е малко вероятно той да може значимо да се отстрани чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; други антивирусни средства, АТС код: J05AX11.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Елвитегравир представлява инхибитор на трансфера на ДНК вериги от HIV-1 интегразата (INSTI - integrase strand transfer inhibitor). Интегразата представлява един кодиран от HIV-1 ензим, който е необходим за вирусната репликация. Инхибирането на интегразата пречи на включването на провирусната ДНК на HIV-1 в геномната ДНК на гостоприемника и блокира формирането на HIV-1 провируса и развитието на вирусната инфекция. Елвитегравир не инхибира човешките топоизомеразы I или II.

Антивирусна активност *in vitro*

Антивирусната активност на елвитегравир срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетки, моноцити/макрофаги и лимфоцити от периферна кръв и стойностите за 50% от ефективната концентрация (EC_{50}) са в интервала от 0,02 до 1,7 nM. Елвитегравир показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу HIV-1 субтипове A, B, C, D, E, F, G и O (стойностите за EC_{50} варират от 0,1 до 1,3 nM) и активност срещу HIV-2 (EC_{50} от 0,53 nM). *In vitro* антивирусната активност на елвитегравир не показва антагонизъм, когато се комбинира с антиретровирусни лекарства от класовете на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ), ненуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ), протеазните инхибитори (ПИ), инхибиторите на трансфера на интегразната верига, инхибиторите на сливането или CCR5 корецепторните антагонисти.

Елвитегравир не показва инхибиране на репликацията на HBV или HCV *in vitro*.

Резистентност

В клетъчна култура

Изолати на HIV-1 с намалена чувствителност към елвитегравир са селектирани в клетъчна култура. Фенотипната резистентност към елвитегравир най-често се свързва с първичните T66I, E92Q и Q148R субституции на интегразата. Допълнителните субституции на интегразата, наблюдавани при селекция от клетъчна култура, включват H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q и R263K.

Кръстосана резистентност

Резистентните към елвитегравир вируси демонстрират различни степени на кръстосана резистентност към инхибитора на трансфера на интегразната верига ралтегравир в зависимост от типа и броя на субституциите. Вирусите, които експресират T66I/A субституции остават чувствителни към ралтегравир, докато повечето други типове на свързани с елвитегравир субституции са свързани с намалена чувствителност към ралтегравир. С изключение на Y143C/R/H, HIV-1 асоциираните с ралтегравир първични субституции T66K, Q148H/K/R или N155H в интегразата са свързани с понижена чувствителност към елвитегравир.

При лекувани в миналото пациенти

При анализ на HIV-1 изолати от участници с неуспешно лечение в проучване GS-US-183-0145 до седмица 96, развитието на една или повече първични субституции, свързани с резистентност

към елвитегравир, е било наблюдавано при 23 от 86-те пациенти с подлежащи на оценка генотипни данни от сдвоения анализ на изолати на изходно ниво и изолати при неуспешно лечение с елвитегравир (23/351 лекувани с елвитегравир участници, 6,6%). Подобни честоти на развитие на резистентност към ралтегравир са се проявили при HIV-1 от участниците, лекувани с ралтегравир (26/351 лекувани с ралтегравир участници, 7,4%). Най-честите субституции, появили се в HIV-1 изолати от лекувани с елвитегравир пациенти са били T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) и N155H (n = 5) в интегразата. При фенотипните анализи на HIV-1 изолати с обуславяща резистентност субституция от лекуваните с елвитегравир пациенти, 14/20 (70%) са имали намалена чувствителност към елвитегравир и 12/20 (60%) са били с намалена чувствителност към ралтегравир.

Клиничен опит

При лекувани в миналото пациенти, инфектирани с HIV-1

Ефикасността на елвитегравир основно се базира на анализите към седмица 96 от едно рандомизирано, двойнослепо, проучване с активна контрола GS-US-183-0145, при лекувани в миналото пациенти, инфектирани с HIV-1 (n = 702).

В проучване GS-US-183-0145 пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или елвитегравир (150 mg или 85 mg) един път дневно, или ралтегравир 400 mg два пъти дневно, всяко приложено с базисно лечение (БЛ), включващо напълно активен, потенциран с ритонавир, протеазен инхибитор (или атазанавир, дарунавир, фосампренавир, липонавир или типранавир) и второ средство. БЛ е било избрано от изследователя на базата на тестовете за генотипна/фенотипна резистентност и анамнезата за антиретровирусно лечение в миналото. Рандомизацията е стратифицирана по скринингово ниво на HIV-1 РНК ($\leq 100\,000$ копия/ml или $>100\,000$ копия/ml) и класа на второто средство (НИОТ или други класове). Честотата на вирусологичния отговор е оценена в двете рамена на лечение. Вирусологичният отговор е дефиниран като постигане на неустановимо вирусно натоварване (HIV-1 РНК <50 копия/ml).

Изходните характеристики и резултатите от лечението към седмица 96 за проучване GS-US-183-0145 са представени съответно в Таблицы 4 и 5.

Таблица 4: Демографски и изходни характеристики на заболяването на възрастни участници от проучване GS-US-183-0145, инфектирани с HIV-1 и лекувани в миналото с антиретровирусна терапия

	Елвитегравир + базисно лечение n = 351	Ралтегравир + базисно лечение n = 351
Демографски характеристики		
Медиана на възрастта, години (мин.-макс.)	44 (20-78)	45 (19-74)
Пол		
Мъже	83,2%	80,9%
Жени	16,8%	19,1%
Етническа принадлежност		
Бели	60,1%	64,4%
Чернокожи /Афро-американци	35,6%	32,2%
Азиатци	2,6%	1,4%
Други	1,7%	2,0%
Изходни характеристики на заболяването		
Медиана на изходните стойности на плазмената HIV-1 РНК (границы) $\log_{10}$ копия/ml	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Процент участници с вирусно	25,6	25,6

	Елвитегравир + базисно лечение n = 351	Ралтегравир + базисно лечение n = 351
натоварване >100 000 копия/ml		
Медиана на изходния брой на CD4+ клетките (граница), клетки/mm ³	227,0 (2,0-1 374,0)	215,0 (1,0-1 497,0)
Процент участници с брой на CD4+ клетките ≤ 200 клетки/mm ³	44,4	44,9
Скор за изходната генотипната чувствителност ^a		
0	1%	<1%
1	14%	15%
2	81%	83%
3	3%	2%

a Скорове за генотипната чувствителност са изчислени чрез сумиране на стойностите за лекарствена чувствителност (1 = чувствителни; 0 = намалена чувствителност) за всички лекарства от схемата на базисното лечение на изходно ниво.

Таблица 5: Вирусологични резултати от рандомизираното лечение в проучване GS-US-183-0145 на седмица 48 и седмица 96 (моментен анализ)

	Седмица 48		Седмица 96	
	Елвитегравир + базисно лечение n = 351	Ралтегравир + базисно лечение n = 351	Елвитегравир + базисно лечение n = 351	Ралтегравир + базисно лечение n = 351
Вирусологичен успех HIV-1 РНК <50 копия/ml	60%	58%	52%	53%
Разлика в лечението	2.2% (95% ДИ = -5.0%, 9.3%)		-0.5% (95% ДИ = -7.9%, 6.8%)	
Вирусологичен неуспех^b	33%	32%	36%	31%
Липса на вирусологични данни във времеви прозорец към седмица 48 или седмица 96	7%	11%	12%	16%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НЛР или смърт ^b	2%	5%	3%	7%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини и последни измерени стойности за HIV-1 РНК <50 копия/ml ^c	4%	5%	8%	9%

	Седмица 48		Седмица 96	
	Елвитегравир + базисно лечение n = 351	Ралтегравир + базисно лечение n = 351	Елвитегравир + базисно лечение n = 351	Ралтегравир + базисно лечение n = 351
Липсващи данни от времевия прозорец, но продължаващ прием на проучваното лекарство	1%	1%	1%	1%

- а Времевият прозорец на седмица 48 е между ден 309 и ден 364 (включително), времевият прозорец на седмица 96 е между ден 645 и 700 (включително).
- б Включва участници, които са имали ≥ 50 копия/ml във времевия прозорец на седмица 48 или седмица 96, участници, които рано са прекратили участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност, участници, които са имали вирусно натоварване ≥ 50 копия/ml към момента на промяна във базисното лечение, участници, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса, или загуба на ефикасност и са имали вирусно натоварване ≥ 50 копия/ml при прекратяване на участието.
- в Включва пациенти, които са прекратили участието си поради НС или смърт във всяка времева точка от ден 1 през целия времеви прозорец, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви прозорец.
- г Включва участници, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт, липса или загуба на ефикасност; напр. оттеглено съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

В сравнение с ралтегравир елвитегравир е с не по-малка ефикасност при постигане на HIV-1 РНК <50 копия/ml.

Сред участниците със скор за генотипна чувствителност ≤ 1 , 75% и 69% са имали HIV-1 РНК <50 копия/ml през седмица 48 съответно в рамената на лечение с елвитегравир и с ралтегравир. Сред участниците със скор за генотипната чувствителност >1 , 57% и 56% са имали HIV-1 РНК <50 копия/ml през седмица 48 съответно в рамената на лечение с елвитегравир и с ралтегравир.

При проучването GS-US-183-0145 средното повишаване на броя на CD4+ клетките в сравнение с изходния брой през седмица 96 е 205 клетки/mm³ при пациентите на лечение с елвитегравир и 198 клетки/mm³ при пациентите на лечение с ралтегравир.

В проучването GS-US-183-0145, анализите на подгрупите по едновременно прилагани протеазни инхибитори са показали подобни честоти на вирусологичен успех за елвитегравир и ралтегравир във всяка от подгрупите с различни протеазни инхибитори на седмици 48 и 96 (HIV-1 РНК <50 копия/ml) (Таблица 6).

Таблица 6: Вирусологичен успех в зависимост от едновременно прилагания протеазен инхибитор при проучване GS-US-183-0145 на седмица 48 и седмица 96 (моментен анализ)

			Елвитегравир спрямо ралтегравир
HIV-1 РНК <50 копия/ml, n/N (%)	Елвитегравир (N = 351)	Ралтегравир (N = 351)	Разлика в процентите (95% ДИ)^a
Вирусологичен успех на седмица 48			
Дарунавир/ритонавир	126/202 (62,4%)	122/207 (58,9%)	3,4% (-6,0% до 12,9%)
Лопинавир/ритонавир	39/68 (57,4%)	37/68 (54,4%)	2,9% (-13,7% до 19,6%)
Атазанавир/ритонавир	34/61 (55,7%)	28/51 (54,9%)	0,8% (-17,7% до 19,3%)
Фосампренавир/ритонавир	8/14 (57,1%)	10/18 (55,6%)	1,6% (-33,0% до 36,2%)
Типранавир/ритонавир	3/6 (50,0%)	5/7 (71,4%)	-21,4% (-73,6% до 30,7%)
Вирусологичен успех на седмица 96			
Дарунавир/ритонавир	105/202 (52,0%)	112/207 (54,1%)	-2,1% (-11,8% до 7,5%)
Лопинавир/ритонавир	36/68 (52,9%)	37/68 (54,4%)	-1,5% (-18,2% до 15,3%)
Атазанавир/ритонавир	33/61 (54,1%)	23/51 (45,1%)	9,0% (-9,5% до 27,5%)
Фосампренавир/ритонавир	7/14 (50,0%)	11/18 (61,1%)	-11,1% (-45,7% до 23,4%)
Типранавир/ритонавир	3/6 (50,0%)	3/7 (42,9%)	7,1% (-47,1% до 61,4%)

^a Разликите в процентите и техните 95%-ни доверителни интервали (ДИ) между рандомизираните групи с различно лечение се базират на нормална апроксимация.

Въпреки че е ограничен от малкия брой участници от женски пол в проучването GS-US-183-0145, анализът на подгрупите по пол показва, че честотите на вирусологичен успех при участници от женски пол на седмици 48 и 96 (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) са били като стойности по-ниски в рамото на лечение с елвитегравир в сравнение с рамото на лечение с ралтегравир. Честотите на вирусологичен успех на седмица 48 за елвитегравир и ралтегравир са били съответно 47,5% (28/59) и 62,7% (42/67) (разлика: -12,3% [95% ДИ: -30,1% до 5,5%]), за индивиди от женски пол и съответно 62,3% (182/292) и 56,3% (160/284) (разлика: 5,3% [95% ДИ: -2,5% до 13,2%]) за индивиди от мъжки пол. Честотите на вирусологичен успех на седмица 96 за елвитегравир и ралтегравир са били съответно 39,0% (23/59) и 52,2% (35/67) (разлика: -8,4% [95% ДИ: -26,1% до 9,2%]) за индивиди от женски пол и 55,1% (161/292) и съответно 53,2% (151/284) (разлика: 1,5% [95% ДИ: -6,5% до 9,6%]) за индивиди от мъжки пол.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с елвитегравир в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на инфекция с HIV-1 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на потенциран с ритонавир елвитегравир с храна при участници, инфектирани с HIV-1, се наблюдават пикови плазмени концентрации на елвитегравир 4 часа след прилагане на дозата. Средните C_{max} , AUC_{tau} и C_{trough} в стационарно състояние (средно $\pm$ SD) след прилагане на многократни дози елвитегравир плюс потенциран с ритонавир протеазен инхибитор (150 mg елвитегравир с дарунавир или фосампренавир; 85 mg елвитегравир с атазанавир или лопинавир) при участници, инфектирани с HIV-1, са съответно $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ и $0,38 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ за елвитегравир. Абсолютната перорална бионаличност не е определена.

В сравнение с приема на гладно, приложението на потенциран елвитегравир като комбинацията с фиксирани дози 150 mg елвитегравир/150 mg кобицистат/200 mg емтрицитабин/245 mg

тенофовир дизопроксил, заедно с лека закуска (около 373 kcal, 20% мазнини) или с храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 800 kcal, 50% мазнини), води до повишени експозиции на елвитегравир. C_{max} и AUC_{tau} на елвитегравир се повишават съответно с 22% и с 36% при прием с лека закуска, докато при прием с храна с високо съдържание на мазнини те се повишават съответно с 56% и 91%.

Разпределение

Елвитегравир се свързва 98-99% с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията на лекарството в интервала от 1,0 ng/ml до 1,6 µg/ml. Средното съотношение на концентрациите на лекарството в плазмата и в кръвта е 1,37.

Биотрансформация

Елвитегравир претърпява оксидативен метаболизъм чрез CYP3A (основен път) и глюкурониране чрез ензимите UGT1A1/3 (второстепенен път).

Ритонавир инхибира CYP3A, което води до значително повишаване на плазмените концентрации на елвитегравир. Прилагането на доза ритонавир (20-200 mg) един път дневно води до повишена експозиция на елвитегравир след многократно приложение един път дневно, като експозицията на елвитегравир достига плато с приблизително 100 mg ритонавир. По-нататъшно увеличаване на дозата на ритонавир не води до допълнително повишаване на експозицията на елвитегравир. Vitekta е показан за употреба само при едновременно приложение с ритонавир като потенциращо средство.

Средната експозиция в стационарно състояние (AUC_{tau}) на непотенциран елвитегравир е ~ 20% по-ниска след многократно приложение, в сравнение с единична доза, което говори за умерена автоиндукция на метаболизма му. При потенциране с ритонавир (100 mg), се наблюдава нетно потискане на метаболизма на елвитегравир със значително повишени системни експозиции (20 пъти по висока AUC), високи стойности на най-ниските концентрации и по-висока стойност на медианата на елиминационния полуживот (9,5 спрямо 3,5 часа).

След перорално приложение на единична доза потенциран с ритонавир [^{14}C]елвитегравир, елвитегравир е преобладаващата форма в плазмата, представляваща приблизително 94% и 61% от циркулиращата радиоактивност съответно на 32-рия и на 48-мия час. Метаболити, получени чрез ароматно или алифатно хидроксилиране, или глюкурониране, се откриват в много ниски нива и не допринасят за общата антивирусна активност на елвитегравир.

Елиминиране

След перорално приложение на потенциран с ритонавир [^{14}C]елвитегравир 94,8% от дозата се възстановява във фекалите, което отговаря на хепатобилиарно елиминиране на елвитегравир; 6,7% от приложената доза се възстановява в урината под формата на метаболити. Медианата на терминалния плазмен полуживот на потенцирания с ритонавир елвитегравир е приблизително 8,7 до 13,7 часа.

Линейност/нелинейност

Плазмените експозиции на елвитегравир са нелинейни и в по-малко от пропорционални на дозата, вероятно поради ограничената от разтворимостта абсорбция.

Старческа възраст

Фармакокинетиката на елвитегравир не е напълно оценена при пациенти в старческа възраст (над 65 години).

Пол

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с пола, за потенцирания елвитегравир.

Етническа принадлежност

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с етническата принадлежност, за потенцирания елвитегравир.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на елвитегравир не е установена при педиатрични пациенти.

Бъбречно увреждане

Проучване на фармакокинетиката на потенциран елвитегравир е проведено при участници, неинфектирани с HIV-1, с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min). Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на елвитегравир между участниците с тежко бъбречно увреждане и здравите участници. Не се налага адаптиране на дозата на Vitekta при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Елвитегравир се метаболизира и елиминира основно чрез черния дроб. Проучване на фармакокинетиката на потенциран елвитегравир е проведено при участници, неинфектирани с HIV-1, с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh Class B). Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на елвитегравир между участниците с умерено увреждане и здравите участници. Не се налага адаптиране на дозата на Vitekta при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Ефектите на тежкото чернодробно увреждане (Child-Pugh Class C) върху фармакокинетиката на елвитегравир не са проучени.

Коинфекция с вируса на хепатит В и/или хепатит С

Ограничени данни от популационен фармакокинетичен анализ (n = 56) показват, че инфекцията с вируса на хепатит В и/или С няма клинично значим ефект върху експозицията на потенциран елвитегравир.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Максималните дози елвитегравир, които са били изпитвани в проучванията за токсичност по отношение на развитието при плъхове и зайци съответстват на експозиции съответно приблизително 29-пъти и 0,2-пъти по-високи от терапевтичната експозиция при хора.

Елвитегравир показва отрицателен резултат при *in vitro* бактериален тест за мутагенност (тест на Ames) и при *in vitro* микронуклеарен тест при плъхове при дози до 2 000 mg/kg. При *in vitro* тест за хромозомни аберации, елвитегравир показва отрицателни резултати при метаболитна активация; наблюдаван е, обаче, нееднозначен отговор при липса на активация.

Елвитегравир не показва карциногенен потенциал при дългосрочни проучвания за карциногенност при мишки и плъхове.

Активната съставка елвитегравир е устойчива в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Натриев лаурилсулфат

Филмово покритие

Индигокармин алуминиев лак (E132)
Макрогол 3350 (E1521)
Поливинилов алкохол (частично хидролизиран) (E1203)
Талк (E553B)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца запушалка, съдържаща 30 филмирани таблетки.

Вид опаковка: 1 бутилка с 30 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/883/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 ноември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vitekta 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg елвитегравир(elvitegravir).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 10,9 mg лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Зелена филмирана таблетка с триъгълна форма, с размери 10,9 mm x 10,5 mm, с вдлъбнато релефно означение “GSI” от едната страна и “150” от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vitekta, приложен едновременно с потенциран с ритонавир протеазен инхибитор и с други антиретровирусни средства, е показан за лечение на инфекция с човешкия вирус на имунната недостатъчност тип -1 (HIV-1) при възрастни, които са инфектирани с HIV-1 без познати мутации, свързани с резистентност към елвитегравир (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекции.

Дозировка

Vitekta трябва да се прилага в комбинация с потенциран с ритонавир протеазен инхибитор.

Трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта за едновременно прилагания, потенциран с ритонавир, протеазен инхибитор.

Препоръчителната доза Vitekta е една таблетка от 85 mg или една таблетка от 150 mg приета перорално един път дневно с храна. Изборът на дозата на Vitekta зависи от едновременно прилагания протеазен инхибитор (вж. Таблица 1 и точки 4.4 и 4.5). За употребата на таблетката от 85 mg, моля, вижте кратката характеристика на продукта Vitekta 85 mg таблетки.

Vitekta трябва да се прилага един път дневно, както следва:

- или едновременно с потенцирания с ритонавир протеазен инхибитор, прилаган един път дневно
- или с първата доза на потенцирания с ритонавир протеазен инхибитор, прилаган два пъти дневно.

Таблица 1: Препоръчителни схеми на прилагане

Доза Vitekta	Доза на едновременно прилагания потенциран с ритонавир протеазен инхибитор
85 mg един път дневно	атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg един път дневно
	лопинавир 400 mg и ритонавир 100 mg два пъти дневно
150 mg един път дневно	дарунавир 600 mg и ритонавир 100 mg два пъти дневно
	фосампренавир 700 mg и ритонавир 100 mg два пъти дневно

Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за употреба на Vitekta с честоти на прилагане или HIV-1 протеазни инхибитори, различни от посочените в Таблица 1.

Пропусната доза

Ако пациентът пропусне една доза Vitekta в рамките на 18 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Vitekta с храна възможно най-скоро и да продължи по обичайната схема на прилагане. Ако пациент пропусне една доза Vitekta с повече от 18 часа и вече почти е дошло време за следващата доза, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 1 час след приема на Vitekta, трябва да се приеме друга таблетка.

Специални популации

Старческа възраст

Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за дозировката при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата на Vitekta при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата на Vitekta при пациенти с леко (Child-Pugh клас A) или умерено (Child-Pugh клас B) чернодробно увреждане. Елвитегравир не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на елвитегравир при деца на възраст 0 до ненавършени 18 години все още не са установени (вж. точка 5.1). Липсват данни.

Начин на приложение

Vitekta трябва да се приема перорално, веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Филмираните таблетки не трябва да се дъвчат или натрошават.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение със следните лекарствени продукти, поради опасност от загуба на вирусологичен отговор и възможно развитие на резистентност (вж. точка 4.5):

- антиконвулсанти: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин
- антимикобактериални средства: рифампицин
- растителни продукти: жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Употребата на Vitekta с HIV-1 протеазни инхибитори или с честоти на прилагане, различни от посочените в Таблица 1 може да доведе до недостатъчни или повишени плазмени нива на елвитегравир и/или едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Резистентност

В повечето случаи резистентните на елвитегравир вируси демонстрират кръстосана резистентност към инхибитора на трансфера на интегразната верига ритегравир (вж. точка 5.1).

Елвитегравир има относително ниска генетична бариера за резистентност. По тази причина, винаги когато е възможно, Vitekta трябва да се прилага с напълно активен, потенциран с ритонавир, протеазен инхибитор и второ напълно активно антиретровирусно средство, за да се сведе до минимум възможността за вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (вж. точка 5.1).

Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Елвитегравир се метаболизира главно чрез CYP3A. Едновременното приложение на Vitekta със силни индуктори на CYP3A (включително жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.5). Не се препоръчва едновременната употреба на Vitekta с умерени индуктори на CYP3A (включително, но не само ефавиренц и бозентан (вж. точка 4.5).

Поради необходимостта от едновременно прилагане на Vitekta с потенциран с ритонавир протеазен инхибитор, предписващите лечението трябва да направят справка с кратката характеристика на продукта на едновременно прилагания протеазен инхибитор и ритонавир за противопоказани лекарствени продукти и за други важни междолекарствени взаимодействия, които потенциално могат да причинят животозастрашаващи нежелани реакции или загуба на терапевтичния ефект и евентуално развитие на резистентност.

Установено е, че атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир значително повишават плазмените концентрации на елвитегравир (вж. точка 4.5). Когато се използва в комбинация с атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир, дозата на Vitekta трябва да се намали от 150 mg веднъж дневно до 85 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта Vitekta 85 mg таблетки.

Едновременно приложение на Vitekta и сродни активни вещества: Vitekta трябва да се използва в комбинация с потенциран с ритонавир протеазен инхибитор. Vitekta не трябва да се използва с протеазен инхибитор, потенциран с друго лекарство, понеже няма установени препоръки за прилагане в такива комбинации. Потенцирането на елвитегравир с друго средство, различно от ритонавир, може да доведе до субоптимални плазмени концентрации на елвитегравир и/или на протеазния инхибитор, което да доведе до загуба на терапевтичния ефект и възможно развитие на резистентност.

Vitekta не трябва да се използва в комбинация с продукти, съдържащи елвитегравир или фармакокинетично потенциращи средства, различни от ритонавир.

Изисквания към контрацепцията

Пациентки с детероден потенциал трябва да използват или хормонален контрацептивен препарат, съдържащ поне 30 µg етинилестрадиол и съдържащ норгестимат като прогестаген, или трябва да използват алтернативен надежден метод за контрацепция (вж. точки 4.5 и 4.6). Едновременното приложение на елвитегравир с перорални контрацептиви, съдържащи прогестагени, различни от норгестимат, не е проучвано и затова трябва да се избягва.

Пациенти, употребяващи естрогени като хормонална заместителна терапия трябва да бъдат клинично проследявани за признаци на естрогенен дефицит (вж. точка 4.5).

Опортюнистични инфекции

При пациенти, получаващи Vitekta или друга антиретровирусна терапия, може да продължат да се развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV и затова пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

Пациенти с HIV, коинфектирани с вируса на хепатит В или С

Пациентите с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с антиретровирусна терапия, имат повишен риск за развитие на тежки и потенциално фатални нежелани чернодробни реакции.

Лекарите трябва да следват съвременните препоръки за оптимално лечение на инфекции с HIV при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В (HEV).

Чернодробно заболяване

Елвитегравир не е проучен при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). Не се налага адаптиране на дозата на Vitekta при пациенти с леко (Child-Pugh клас A) или умерено (Child-Pugh клас B) чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен хепатит, има повишена честота на отклоненията в чернодробната функция по време на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателство за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и когато е необходимо да се приложи лечение.

В условията на имунна реактивация се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), има съобщения за случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Помощни вещества

Vitekta съдържа лактоза. Следователно, пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Взаимодействия с индуктори на CYP3A

Елвитегравир се метаболизира главно от CYP3A (вж. точка 5.2). Лекарствените продукти, които са мощни (водещи до > 5-кратно повишение на клирънса на субстрата) или умерени (водещи до 2-5 кратно повишение на клирънса на субстрата) индуктори на CYP3A се очаква да понижат плазмените концентрации на елвитегравир.

Противопоказано едновременно приложение

Противопоказано е едновременното приложение на Vitekta с лекарствени продукти, които са мощни индуктори на CYP3A, понеже очакваното понижение на плазмените концентрации на елвитегравир може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност към елвитегравир (вж. точка 4.3).

Непрепоръчвано едновременно приложение

Не се препоръчва едновременното приложение на Vitekta с лекарствени продукти, които са умерени индуктори на CYP3A (включително, но не само ефавиренц и бозентан), понеже очакваното понижение на плазмените концентрации на елвитегравир може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност към елвитегравир (вж. точка 4.4).

Взаимодействия, налагащи корекция на дозата на Vitekta

Елвитегравир е подложен на оксидативен метаболизъм чрез CYP3A (главен път) и глюкурониране чрез UGT1A1/3 ензими (второстепенен път). Едновременното приложение на Vitekta с лекарствени продукти, които представляват мощни инхибитори на UGT1A1/3 може да доведе до повишени плазмени концентрации на елвитегравир и е възможно да се наложат промени на дозата. Например, установено е, че атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир (мощни инхибитори на UGT1A1/3) значително повишават плазмените концентрации на елвитегравир (вж. Таблица 2). Съответно, когато се използва в комбинация с атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир, дозата на Vitekta трябва да се намали от 150 mg веднъж дневно до 85 mg веднъж дневно (вж. точки 4.2 и 4.4). Моля, направете справка с кратката характеристика на продукта Vitekta 85 mg таблетки.

Други взаимодействия

Елвитегравир е умерен индуктор и може да има способността да индуцира CYP2C9 и/или индуцируеми UGT ензими. Като такъв, елвитегравир може да намали плазмената концентрация на субстрати на CYP2C9 (като варфарин) или UGT (като етинил естрадиол). В допълнение, проучвания *in vitro* показват, че елвитегравир е слаб до умерен индуктор на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A ензимите. Елвитегравир също може да бъде слаб до умерен индуктор на CYP2B6 и

CYP2C8 ензими, понеже тези ензими се регулират по начин подобен на CYP2C9 и CYP3A. Клиничните данни показват обаче, че няма клинично значими промени в експозицията на метадон (който основно се метаболизира чрез CYP2B6 и CYP2C19) след едновременно приложение с потенциран елвитегравир в сравнение с прилагането само на метадон (вж. Таблица 2).

Елвитегравир е субстрат за OATP1B1 и OATP1B3 и инхибитор на OATP1B3 *in vitro*. Не е известно значението на тези взаимодействия *in vivo*.

Взаимодействията между елвитегравир и евентуалните едновременно прилагани лекарствени продукти са изброени в Таблица 2 по-долу (повишението е отбелязано с “↑”, понижението - с “↓”, липсата а промяна - с “↔”). Тези взаимодействия се базират или на проучвания за лекарствени взаимодействия, или на прогнозираните взаимодействия в резултат от очакваната степен на взаимодействие и потенциала за сериозни нежелани лекарствени реакции или загуба на терапевтичен ефект.

При проучване на взаимодействията, ефектът на Vitekta е бил определен чрез сравняване на фармакокинетиката на потенциран елвитегравир (с използване или на ритонавир, или на кобицистат като фармакокинетичен енхансер) при липса и при наличие на едновременно прилагания лекарствен продукт. Не са проучвани взаимодействия при използване на непотенциран елвитегравир. Освен където е посочено в Таблица 2, дозата на потенцирания елвитегравир или едновременно прилагания лекарствен продукт е била една и съща, когато са прилагани самостоятелно или в комбинация. Фармакокинетичните параметри на протеазните инхибитори, представени в Таблица 2, са оценени в присъствието на ритонавир.

Въпреки че може да няма реални или прогнозни взаимодействия между даден лекарствен продукт и елвитегравир, възможно е да има взаимодействия между лекарствен продукт и ритонавир и/или прилагания едновременно с елвитегравир протеазен инхибитор. Предписващият лекар трябва винаги да прави справка с кратката характеристика на продукта за ритонавир или за протеазния инхибитор.

Таблица 2: Взаимодействия между елвитегравир и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
HIV протеазни инхибитори		
Атазанавир (300 mg един път дневно) Елвитегравир (200 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Установено е, че атазанавир/ритонавир значително повишава плазмените концентрации на елвитегравир. Елвитегравир: AUC: ↑ 100% C _{max} : ↑ 85% C _{min} : ↑ 188% Атазанавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35%	Когато се използва в комбинация с атазанавир, дозата на Vitekta трябва да бъде 85 mg един път дневно. Когато се използва в комбинация с Vitekta, препоръчителната доза на атазанавир е 300 mg с ритонавир 100 mg един път дневно. Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за прилагане при едновременно приложение с

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
Атазанавир (300 mg един път дневно) Елвитегравир (85 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ [*] C _{max} : ↔ [*] C _{min} : ↑ 38% [*] Атазанавир: AUC: ↔ ^{**} C _{max} : ↔ ^{**} C _{min} : ↔ ^{**} [*] в сравнение с елвитегравир/ритонавир 150/100 mg един път дневно. ^{**} в сравнение с атазанавир/ритонавир 300/100 mg един път дневно.	атазанавир в други дози (вж. точка 4.2).
Дарунавир (600 mg два пъти дневно) Елвитегравир (125 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg два пъти дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17%	Когато се използва в комбинация с дарунавир, дозата на Vitekta трябва да бъде 150 mg един път дневно. Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за прилагане при едновременно приложение с дарунавир в други дози (вж. точка 4.2).
Фосампренавир (700 mg два пъти дневно) Елвитегравир (125 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg два пъти дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Фосампренавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Когато се използва в комбинация с фосампренавир, дозата на Vitekta трябва да бъде 150 mg един път дневно. Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за прилагане при едновременно приложение с фосампренавир в други дози (вж. точка 4.2).
Лопинавир/Ритонавир (400/100 mg два пъти дневно) Елвитегравир (125 mg един път дневно)	Установено е, че лопинавир/ритонавир значително повишава плазмените концентрации на елвитегравир. Елвитегравир: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 52% C _{min} : ↑ 138% Лопинавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8%	Когато се използва в комбинация с лопинавир/ритонавир, дозата на Vitekta трябва да бъде 85 mg един път дневно. Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за прилагане при едновременно приложение с лопинавир/ритонавир в други дози (вж. точка 4.2).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
Типранавир (500 mg два пъти дневно) Елвитегравир (200 mg един път дневно) Ритонавир (200 mg два пъти дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Типранавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11%	Поради недостатъчни клинични данни комбинацията на елвитегравир с типранавир не се препоръчва (вж. точка 4.2).
НИОТ		
Диданозин (400 mg един път дневно) Елвитегравир (200 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Диданозин: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 16%	Тъй като диданозин се прилага на гладно, диданозин трябва да се прилага поне един час преди или два часа след Vitekta (които се прилага с храна). Препоръчва се клинично проследяване.
Зидовудин (300 mg два пъти дневно) Елвитегравир (200 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Зидовудин: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно със зидовудин.
Ставудин (40 mg един път дневно) Елвитегравир (200 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ставудин: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно със ставудин.
Абакавир (600 mg един път дневно) Елвитегравир (200 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Абакавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с абакавир.
Тенофовир дизопроксил фумарат (300 mg един път дневно) Емтрицитабин (200 mg един път дневно) Елвитегравир (50 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с тенофовир дизопроксил фумарат или с емтрицитабин.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
ННИОТ		
Ефавиренц	Не е проучвано взаимодействието с елвитегравир. Очаква се едновременното приложение на ефавиренц и елвитегравир да намали плазмените концентрации на елвитегравир, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и евентуално развитие на резистентност.	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
Етравирин (200 mg два пъти дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Етравирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с етравирин.
Невирапин	Не е проучвано взаимодействието с елвитегравир. Очаква се едновременното приложение на невирапин и елвитегравир да намали плазмените концентрации на елвитегравир, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и евентуално развитие на резистентност.	Не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).
Рилпивириин	Не е проучвано взаимодействието с елвитегравир.	Не се очаква едновременното приложение на елвитегравир и рилпивириин да промени плазмените концентрации на елвитегравир, затова не се налага коригиране на дозата на Vitekta.
CCR5 антагонисти		
Маравирок (150 mg два пъти дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Маравирок:[§] AUC: ↑ 186% C_{max}: ↑ 115% C_{min}: ↑ 323%	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с маравирок. [§]Поради инхибирането на CYP3A от ритонавир, експозицията на маравирок е значително повишена.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
АНТИАЦИДИ		
Антиацидна суспензия, съдържаща магнезий/алуминий (единична доза от 20 ml) Elvitegravir (50 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир (антиацидна суспензия, дадена с интервал ± 4 часа от приложението на елвитегравир): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Елвитегравир (едновременно приложение на антиациди): AUC: ↓ 45% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 41%	Плазмените концентрации на елвитегравир са по-ниски при прием на антиацидни средства поради локалното образуване на комплекси в стомашно-чревния тракт, а не поради промени в стомашното pH. Препоръчва се интервал от поне 4 часа между приема на Vitekta и на антиацидното средство.
ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ		
Мултивитаминни добавки	Не е проучвано взаимодействието с елвитегравир.	Тъй като не може да се изключи ефектът на образуване на катионни комплекси на елвитегравир при едновременно приложение с мултивитаминни добавки, се препоръчва интервал от поне 4 часа между приема на Vitekta и мултивитаминните добавки.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон (80-120 mg един път дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Кобицистат (150 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Метадон: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с метадон.
Бупренорфин/Налоксон (16/4 mg до 24/6 mg дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Кобицистат (150 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Бупренорфин: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↑ 12% C _{min} : ↑ 66% Налоксон: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с бупренорфин/налуксон.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Противогъбични средства		
Кетоконазол (200 mg два пъти дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67% ↑ Кетоконазол [§]	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta, се прилага едновременно с кетоконазол. [§] Поради инхибирането на CYP3A от ритонавир, експозицията на кетоконазол е повишена.
Антимикобактериални средства		
Рифабутин (150 mg един път през ден) Елвитегравир (300 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* Рифабутин: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔**	Не се препоръчва едновременното приложение на Vitekta и рифабутин. Ако е необходимо комбинирането им, препоръчителната доза рифабутин е 150 mg 3 пъти седмично в определени дни (напр. понеделник-сряда-петък).
	25-О-дезацетил-рифабутин: [§] AUC: ↑ 851%** C _{max} : ↑ 440%** C _{min} : ↑ 1 836%** * в сравнение с елвитегравир/ритонавир 300/100 mg един път дневно. ** в сравнение с рифабутин 300 mg един път дневно. Общата антимикобактериална активност се повишава с 50%.	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с намалена доза рифабутин. Не е проучено допълнително понижаване на дозата на рифабутин. Трябва да се има предвид, че прием два пъти седмично на доза от 150 mg може да не осигурява оптимална експозиция на рифабутин, водейки до риск от резистентност към рифабутин и неуспех на лечението. [§] Поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, експозицията на 25-О-дезацетил рифабутин е повишена.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Варфарин	Не е проучвано взаимодействието с елвитегравир. Възможно е концентрациите на варфарин да бъдат повлияни при едновременно приложение с елвитегравир.	Препоръчва се проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение на Vitekta. Проследяването на INR трябва да продължи през първите седмици след прекратяване на лечението с Vitekta.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Фамотидин (40 mg един път дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Кобицистат (150 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с фамотидин.
ИНХИБИТОРИ НА HMG-CoA РЕДУКТАЗАТА		
Розувастатин (единична доза от 10 mg) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Кобицистат (150 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Розувастатин: AUC: ↑ 38% C _{max} : ↑ 89% C _{min} : ↑ 43%	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с розувастатин.
Аторвастатин Флувастатин Питавастанин Правастанин	Не е проучвано взаимодействието с елвитегравир. Не се очаква плазмените концентрации на субстратите на ОАТР да се променят при едновременно приложение на елвитегравир. Не се очаква плазмените концентрации на елвитегравир да се променят при едновременно приложение на субстрати/инхибитори на ОАТР.	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с аторвастатин, флувастатин, питавастанин или правастанин.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с потенциран с ритонавир елвитегравир
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат (0,180/0,215 mg един път дневно) Етинилестрадиол (0,025 mg един път дневно) Елвитегравир (150 mg един път дневно) Кобицистат (150 mg един път дневно) ¹	Норгестимат: AUC: ↑ 126% C _{max} : ↑ 108% C _{min} : ↑ 167% Етинилестрадиол: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44% Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на Vitekta и хормонални контрацептиви. Хормоналният контрацептив трябва да съдържа поне 30 µg етинилестрадиол и да съдържа норгестимат като прогестаген или пациентките трябва да използват алтернативен надежден метод за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6). Дългосрочните ефекти на значително повишена експозиция към прогестерон не са известни. Едновременното приложение на елвитегравир с перорални контрацептиви, съдържащи прогестагени, различни от норгестимат, не е проучвано и затова трябва да се избягва.
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Омепразол (40 mg един път дневно) Елвитегравир (50 mg един път дневно) Ритонавир (100 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Не се налага коригиране на дозата, когато Vitekta се прилага едновременно с омепразол.

¹ Настоящото проучване е проведено с използване на комбинираната таблетка с фиксирани дози елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Употребата на Vitekta трябва да се съпровожда от използване на ефективна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени клинични данни от употребата на елвитегравир при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти на елвитегравир, свързани с репродуктивна токсичност. Оценените при зайци максимални експозиции обаче, не надвишават тези, които се постигат при терапевтични условия (вж. точка 5.3).

Vitekta не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с елвитегравир.

Кърмене

Не е известно дали елвитегравир/метаболитите му се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове показват екскреция на елвитегравир в

млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Затова Vitekta не трябва да се прилага в периода на кърмене.

С цел избягване предаването на HIV на кърмачето се препоръчва инфектирани с HIV жени да не кърмят децата си при никакви обстоятелства.

Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на елвитегравир върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на елвитегравир върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на елвитегравир върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Оценката на нежеланите лекарствени реакции се основава на данните от едно контролирано клинично проучване (GS-US-183-0145), в което 712 инфектирани с HIV 1 възрастни с предходно антиретровирусно лечение са получили елвитегравир (n = 354) или ралтегравир (n = 358), всеки приложен с базисно лечение, включващо напълно активен, потенциран с ритонавир, протеазен инхибитор и други антиретровирусни средства. От тези 712 пациенти, 543 (269 елвитегравир и 274 ралтегравир) и 439 (224 елвитегравир и 215 ралтегравир) са получавали лечение съответно поне 48 и 96 седмици.

Най-често съобщаваните нежелани реакции към елвитегравир са диария (7,1%) и гадене (4,0%) (вж. Таблица 3).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции към елвитегравир от опита от клинични проучвания са изброени в Таблица 3 по-долу, по системно-органични класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се определят като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) или нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$).

Таблица 3: Таблично обобщение на нежеланите реакции към елвитегравир на базата на опита от 96 седмично лечение в клинично проучване GS-US-183-0145

Честота	Нежелани лекарствени реакции
<i>Психични нарушения:</i>	
Нечести	суицидни мисли и опит за самоубийство (при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване), депресия, безсъние
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Чести	главоболие
Нечести	замаяност, парестезия, сомнолентност, дисгеузия
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Чести:	абдоминална болка, диария, повръщане, гадене
Нечести:	диспепсия, раздуване на корема, флатуленция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести:	обрив
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Чести:	умора

Описание на избрани нежелани реакции

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоизвестни рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Диария

При проучването GS-US-183-0145, се съобщава за диария като нежелана лекарствена реакция при 7,1% от участниците в групата на лечение с елвитегравир и при 5,2% от участниците в групата на лечение с ралтегравир. При тези участници диарията е била лека до умерена по тежест и не е довела до прекратяване на приема на проучваното лекарство.

Педиатрична популация

Няма данни при деца под 18-годишна възраст. Vitekta не се препоръчва за тази популация (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за доказателства за интоксикация. Лечението при предозиране с елвитегравир се състои от общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента.

В случаи на предозиране на елвитегравир няма специфичен антидот. Тъй като елвитегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини е малко вероятно той да може значимо да се отстрани чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; други антивирусни средства, АТС код: J05AX11.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Елвитегравир представлява инхибитор на трансфера на ДНК вериги от HIV-1 интегразата (INSTI - integrase strand transfer inhibitor). Интегразата представлява един кодиран от HIV-1

ензим, който е необходим за вирусната репликация. Инхибирането на интегразата пречи на включването на провирусната ДНК на HIV-1 в геномната ДНК на гостоприемника и блокира формирането на HIV-1 провируса и развитието на вирусната инфекция. Елвитегравир не инхибира човешките топоизомерази I или II.

Антивирусна активност *in vitro*

Антивирусната активност на елвитегравир срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластoidни клетки, моноцити/макрофаги и лимфоцити от периферна кръв и стойностите за 50% от ефективната концентрация (EC_{50}) са в интервала от 0,02 до 1,7 nM. Елвитегравир показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу HIV-1 субтипове A, B, C, D, E, F, G и O (стойностите за EC_{50} варират от 0,1 до 1,3 nM) и активност срещу HIV-2 (EC_{50} от 0,53 nM). *In vitro* антивирусната активност на елвитегравир не показва антагонизъм, когато се комбинира с антиретровирусни лекарства от класовете на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ), нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ), протеазните инхибитори (PI), инхибиторите на трансфера на интегразната верига, инхибиторите на сливането или CCR5 корецепторните антагонисти.

Елвитегравир не показва инхибиране на репликацията на HBV или HCV *in vitro*.

Резистентност

В клетъчна култура

Изолати на HIV-1 с намалена чувствителност към елвитегравир са селектирани в клетъчна култура. Фенотипната резистентност към елвитегравир най-често се свързва с първичните T66I, E92Q и Q148R субституции на интегразата. Допълнителните субституции на интегразата, наблюдавани при селекция от клетъчна култура, включват H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q и R263K.

Кръстосана резистентност

Резистентните към елвитегравир вируси демонстрират различни степени на кръстосана резистентност към инхибитора на трансфера на интегразната верига ралтегравир в зависимост от типа и броя на субституциите. Вирусите, които експресират T66I/A субституции остават чувствителни към ралтегравир, докато повечето други типове на свързани с елвитегравир субституции са свързани с намалена чувствителност към ралтегравир. С изключение на Y143C/R/H, HIV-1 асоциираните с ралтегравир първични субституции T66K, Q148H/K/R или N155H в интегразата са свързани с понижена чувствителност към елвитегравир.

При лекувани в миналото пациенти

При анализ на HIV-1 изолати от участници с неуспешно лечение в проучване GS-US-183-0145 до седмица 96, развитието на една или повече първични субституции, свързани с резистентност към елвитегравир, е било наблюдавано при 23 от 86-те пациенти с подлежащи на оценка генотипни данни от едвоения анализ на изолати на изходно ниво и изолати при неуспешно лечение с елвитегравир (23/351 лекувани с елвитегравир участници, 6,6%). Подобни честоти на развитие на резистентност към ралтегравир са се проявили при HIV-1 от участниците, лекувани с ралтегравир (26/351 лекувани с ралтегравир участници, 7,4%). Най-честите субституции, появили се в HIV-1 изолати от лекувани с елвитегравир пациенти са били T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) и N155H (n = 5) в интегразата. При фенотипните анализи на HIV-1 изолати с обуславяща резистентност субституция от лекуваните с елвитегравир пациенти, 14/20 (70%) са имали намалена чувствителност към елвитегравир и 12/20 (60%) са били с намалена чувствителност към ралтегравир.

Клиничен опит

При лекувани в миналото пациенти, инфектирани с HIV-1

Ефикасността на елвитегравир основно се базира на анализите към седмица 96 от едно рандомизирано, двойносляпо, проучване с активна контрола GS-US-183-0145, при лекувани в миналото пациенти, инфектирани с HIV-1 (n = 702).

В проучване GS-US-183-0145 пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или елвитегравир (150 mg или 85 mg) един път дневно, или ралтегравир 400 mg два пъти дневно, всяко приложено с базисно лечение (БЛ), включващо напълно активен, потенциран с ритонавир, протеазен инхибитор (или атазанавир, дарунавир, фосампренавир, липонавир или типранавир) и второ средство. БЛ е било избрано от изследователя на базата на тестовите за генотипна/фенотипна резистентност и анамнезата за антиретровирусно лечение в миналото. Рандомизацията е стратифицирана по скринингово ниво на HIV-1 РНК ($\leq 100\,000$ копия/ml или $>100\,000$ копия/ml) и класа на второто средство (НИОТ или други класове). Честотата на вирусологичния отговор е оценена в двете рамена на лечение. Вирусологичният отговор е дефиниран като постигане на неустановимо вирусно натоварване (HIV-1 РНК <50 копия/ml).

Исходните характеристики и резултатите от лечението към седмица 96 за проучване GS-US-183-0145 са представени съответно в Таблици 4 и 5.

Таблица 4: Демографски и изходни характеристики на заболяването на възрастни участници от проучване GS-US-183-0145, инфектирани с HIV-1 и лекувани в миналото с антиретровирусна терапия

	Елвитегравир + базисно лечение n = 351	Ралтегравир + базисно лечение n = 351
Демографски характеристики		
Медиана на възрастта, години (мин.-макс.)	44 (20-78)	45 (19-74)
Пол		
Мъже	83,2%	80,9%
Жени	16,8%	19,1%
Етническа принадлежност		
Бели	60,1%	64,4%
Чернокожи /Афро-американци	35,6%	32,2%
Азиатци	2,6%	1,4%
Други	1,7%	2,0%
Изходни характеристики на заболяването		
Медиана на изходните стойности на плазмената HIV-1 РНК (граници) $\log_{10}$ копия/ml	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Процент участници с вирусно натоварване $>100\,000$ копия/ml	25,6	25,6
Медиана на изходния брой на CD4+ клетките (граници), клетки/mm ³	227,0 (2,0-1 374,0)	215,0 (1,0-1 497,0)
Процент участници с брой на CD4+ клетките ≤ 200 клетки/mm ³	44,4	44,9
Скор за изходната генотипната чувствителност ^a		
0	1%	<1%
1	14%	15%
2	81%	83%
3	3%	2%

a Скорове за генотипната чувствителност са изчислени чрез сумиране на стойностите за лекарствената чувствителност (1 = чувствителни; 0 = намалена чувствителност) за всички лекарства от схемата на базисното лечение на изходно ниво.

Таблица 5: Вирусологични резултати от рандомизираното лечение в проучване GS-US-183-0145 на седмица 48 и седмица 96 (моментен анализ)^a

	Седмица 48		Седмица 96	
	Елвитегравир + базисно лечение n = 351	Ралтегравир + базисно лечение n = 351	Елвитегравир + базисно лечение n = 351	Ралтегравир + базисно лечение n = 351
Вирусологичен успех HIV-1 РНК <50 копия/ml	60%	58%	52%	53%
Разлика в лечението	2.2% (95% ДИ = -5.0%, 9.3%)		-0.5% (95% ДИ = -7.9%, 6.8%)	
Вирусологичен неуспех^б	33%	32%	36%	31%
Липса на вирусологични данни във времевия прозорец към седмица 48 или седмица 96	7%	11%	12%	16%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НЛР или смърт ^в	2%	5%	2%	7%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини и последни измерени стойности за HIV-1 РНК <50 копия/ml ^г	4%	5%	8%	9%
Липсващи данни от времевия прозорец, но продължаващ прием на проучваното лекарство	1%	1%	1%	1%

a Времевият прозорец на седмица 48 е между ден 309 и ден 364 (включително), времевият прозорец на седмица 96 е между ден 645 и 700 (включително).

б Включва участници, които са имали ≥ 50 копия/ml във времевия прозорец на седмица 48 или седмица 96, участници, които рано са прекратили участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност, участници, които са имали вирусно натоварване ≥ 50 копия/ml към момента на промяна във базисното лечение, участници, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса, или загуба на ефикасност и са имали вирусно натоварване ≥ 50 копия/ml при прекратяване на участието.

в Включва пациенти, които са прекратили участието си поради НС или смърт във всяка времева точка от ден 1 през целия времеви прозорец, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви прозорец.

г Включва участници, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт, липса или загуба на ефикасност; напр. оттеглено съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

В сравнение с ралтегравир елвитегравир е с не по-малка ефикасност при постигане на HIV-1 РНК <50 копия/ml.

Сред участниците със скор за генотипна чувствителност ≤ 1 , 76% и 69% са имали HIV-1 РНК <50 копия/ml през седмица 48 съответно в рамената на лечение с елвитегравир и с ралтегравир. Сред участниците със скор за генотипната чувствителност > 1 , 57% и 56% са имали HIV-1 РНК <50 копия/ml през седмица 48 съответно в рамената на лечение с елвитегравир и с ралтегравир.

При проучването GS-US-183-0145 средното повишаване на броя на CD4+ клетките в сравнение с изходния брой през седмица 96 е 205 клетки/mm³ при пациентите на лечение с елвитегравир и 198 клетки/mm³ при пациентите на лечение с ралтегравир.

В проучването GS-US-183-0145, анализите на подгрупите по едновременно прилагани протеазни инхибитори са показали подобни честоти на вирусологичен успех за елвитегравир и ралтегравир във всяка от подгрупите с различни протеазни инхибитори на седмици 48 и 96 (HIV-1 РНК <50 копия/ml) (Таблица 6).

Таблица 6: Вирусологичен успех в зависимост от едновременно прилагания протеазен инхибитор при проучване GS-US-183-0145 на седмица 48 и седмица 96 (моментен анализ)

HIV-1 РНК <50 копия/ml, n/N (%)	Елвитегравир (N = 351)	Ралтегравир (N = 351)	Елвитегравир спрямо ралтегравир Разлика в процентите (95% ДИ) ^a
Вирусологичен успех на седмица 48			
Дарунавир/ритонавир	126/202 (62,4%)	122/207 (58,9%)	3,4% (-6,0% до 12,9%)
Лопинавир/ритонавир	39/68 (57,4%)	37/68 (54,4%)	2,9% (-13,7% до 19,6%)
Атазанавир/ритонавир	34/61 (55,7%)	28/51 (54,9%)	0,8% (-17,7% до 19,3%)
Фосампренавир/ритонавир	8/14 (57,1%)	10/18 (55,6%)	1,6% (-33,0% до 36,2%)
Типранавир/ритонавир	3/6 (50,0%)	5/7 (71,4%)	-21,4% (-73,6% до 30,7%)
Вирусологичен успех на седмица 96			
Дарунавир/ритонавир	105/202 (52,0%)	112/207 (54,1%)	-2,1% (-11,8% до 7,5%)
Лопинавир/ритонавир	36/68 (52,9%)	37/68 (54,4%)	-1,5% (-18,2% до 15,3%)
Атазанавир/ритонавир	33/61 (54,1%)	23/51 (45,1%)	9,0% (-9,5% до 27,5%)
Фосампренавир/ритонавир	7/14 (50,0%)	11/18 (61,1%)	-11,1% (-45,7% до 23,4%)
Типранавир/ритонавир	3/6 (50,0%)	3/7 (42,9%)	7,1% (-47,1% до 61,4%)

а Разликите в процентите и техните 95%-ни доверителни интервали (ДИ) между рандомизирани групи с различно лечение се базират на нормална апроксимация.

Въпреки че е ограничен от малкия брой участници от женски пол в проучването GS-US-183-0145, анализът на подгрупите по пол показва, че честотите на вирусологичен успех при участници от женски пол на седмици 48 и 96 (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) са били като стойности по-ниски в рамките на лечение с елвитегравир в сравнение с рамките на лечение с ралтегравир. Честотите на вирусологичен успех на седмица 48 за елвитегравир и ралтегравир са били съответно 47,5% (28/59) и 62,7% (42/67) (разлика: -12,3% [95% ДИ: -30,1% до 5,5%]), за индивиди от женски пол и съответно 62,3% (182/292) и 56,3% (160/284) (разлика: 5,3% [95% ДИ: -2,5% до 13,2%]) за индивиди от мъжки пол. Честотите на вирусологичен успех на седмица 96 за елвитегравир и ралтегравир са били съответно 39,0% (23/59) и 52,2% (35/67) (разлика: -8,4% [95% ДИ: -26,1% до 9,2%]) за индивиди от женски пол и 55,1% (161/292) и съответно 53,2% (151/284) (разлика: 1,5% [95% ДИ: -6,5% до 9,6%]) за индивиди от мъжки пол.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с елвитегравир в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на инфекция с HIV-1 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на потенциран с ритонавир елвитегравир с храна при участници, инфектирани с HIV-1, се наблюдават пикови плазмени концентрации на елвитегравир 4 часа след прилагане на дозата. Средните C_{max} , AUC_{tau} и C_{trough} в стационарно състояние (средно $\pm$ SD) след прилагане на многократни дози елвитегравир плюс потенциран с ритонавир протеазен инхибитор (150 mg елвитегравир с дарунавир или фосампренавир; 85 mg елвитегравир с

атазанавир или лопинавир) при участници, инфектирани с HIV-1, са съответно $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ и $0,38 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ за елвитегравир. Абсолютната перорална бионаличност не е определена.

В сравнение с приема на гладно, приложението на потенциран елвитегравир като комбинацията с фиксирани дози 150 mg елвитегравир/150 mg кобицистат/200 mg емтрицитабин/245 mg тенофовир дизопроксил, заедно с лека закуска (около 373 kcal, 20% мазнини) или с храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 800 kcal, 50% мазнини), води до повишени експозиции на елвитегравир. C_{max} и AUC_{tau} на елвитегравир се повишават съответно с 22% и с 36% при прием с лека закуска, докато при прием с храна с високо съдържание на мазнини те се повишават съответно с 56% и 91%.

Разпределение

Елвитегравир се свързва 98-99% с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията на лекарството в интервала от 1,0 ng/ml до 1,6 $\mu\text{g/ml}$. Средното съотношение на концентрациите на лекарството в плазмата и в кръвта е 1,37.

Биотрансформация

Елвитегравир претърпява оксидативен метаболизъм чрез CYP3A (основен път) и глюкурониране чрез ензимите UGT1A1/3 (второстепенен път).

Ритонавир инхибира CYP3A, което води до значително повишаване на плазмените концентрации на елвитегравир. Прилагането на доза ритонавир (20-200 mg) един път дневно води до повишена експозиция на елвитегравир след многократно приложение един път дневно, като експозицията на елвитегравир достига плато с приблизително 100 mg ритонавир. По-нататъшно увеличаване на дозата на ритонавир не води до допълнително повишаване на експозицията на елвитегравир. Vitekta е показан за употреба само при едновременно приложение с ритонавир като потенциращо средство.

Средната експозиция в стационарно състояние (AUC_{tau}) на непотенциран елвитегравир е ~ 20% по-ниска след многократно приложение, в сравнение с единична доза, което говори за умерена автоиндукция на метаболизма му. При потенциране с ритонавир (100 mg), се наблюдава нетно потискане на метаболизма на елвитегравир със значително повишени системни експозиции (20 пъти по висока AUC), високи стойности на най-ниските концентрации и по-висока стойност на медианата на елиминационния полуживот (9,5 спрямо 3,5 часа).

След перорално приложение на единична доза потенциран с ритонавир [^{14}C]елвитегравир, елвитегравир е преобладаващата форма в плазмата, представляваща приблизително 94% и 61% от циркулиращата радиоактивност съответно на 32-рия и на 48-мия час. Метаболити, получени чрез ароматно или алифатно хидроксилиране, или глюкурониране, се откриват в много ниски нива и не допринасят за общата антивирусна активност на елвитегравир.

Елиминирание

След перорално приложение на потенциран с ритонавир [^{14}C]елвитегравир 94,8% от дозата се възстановява във фекалиите, което отговаря на хепатобилиарно елиминирание на елвитегравир; 6,7% от приложената доза се възстановява в урината под формата на метаболити. Медианата на терминалния плазмен полуживот на потенцирания с ритонавир елвитегравир е приблизително 8,7 до 13,7 часа.

Линейност/нелинейност

Плазмените експозиции на елвитегравир са нелинейни и в по-малко от пропорционални на дозата, вероятно поради ограничената от разтворимостта абсорбция.

Старческа възраст

Фармакокинетиката на елвитегравир не е напълно оценена при пациенти в старческа възраст (над 65 години).

Пол

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с пола, за потенцирания елвитегравир.

Етническа принадлежност

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с етническата принадлежност, за потенцирания елвитегравир.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на елвитегравир не е установена при педиатрични пациенти.

Бъбречно увреждане

Проучване на фармакокинетиката на потенциран елвитегравир е проведено при участници, неинфектирани с HIV-1, с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min). Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на елвитегравир между участниците с тежко бъбречно увреждане и здравите участници. Не се налага адаптиране на дозата на Vitekta при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Елвитегравир се метаболизира и елиминира основно чрез черния дроб. Проучване на фармакокинетиката на потенциран елвитегравир е проведено при участници, неинфектирани с HIV-1, с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh Class B). Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на елвитегравир между участниците с умерено увреждане и здравите участници. Не се налага адаптиране на дозата на Vitekta при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Ефектите на тежкото чернодробно увреждане (Child-Pugh Class C) върху фармакокинетиката на елвитегравир не са проучени.

Коинфекция с вируса на хепатит В и/или хепатит С

Ограничени данни от популационен фармакокинетичен анализ (n = 56) показват, че инфекцията с вируса на хепатит В и/или С няма клинично значим ефект върху експозицията на потенциран елвитегравир.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Максималните дози елвитегравир, които са били изпитвани в проучванията за токсичност по отношение на развитието при плъхове и зайци съответстват на експозиции съответно приблизително 29-пъти и 0,2-пъти по-високи от терапевтичната експозиция при хора.

Елвитегравир показва отрицателен резултат при *in vitro* бактериален тест за мутагенност (тест на Ames) и при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове при дози до 2 000 mg/kg. При *in vitro* тест за хромозомни аберации, елвитегравир показва отрицателни резултати при метаболитна активация; наблюдаван е, обаче, нееднозначен отговор при липса на активация.

Елвитегравир не показва карциногенен потенциал при дългосрочни проучвания за карциногенност при мишки и плъхове.

Активната съставка елвитегравир е устойчива в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Натриев лаурилсулфат

Филмово покритие

Индигокармин алуминиев лак (E132)
Макрогол 3350 (E1521)
Поливинилов алкохол (частично хидролизиран) (E1203)
Талк (E553B)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца запушалка, съдържаща 30 филмирани таблетки.

Вид опаковка: 1 бутилка с 30 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/883/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 ноември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I. Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vitekta 85 mg филмирани таблетки
Елвитегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 85 mg елвитегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/883/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vitekta 85 mg [Само върху вторичната опаковка]

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vitekta 150 mg филмирани таблетки
Елвитегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg елвитегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/883/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vitekta 150 mg [Само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vitekta 85 mg филмирани таблетки Елвитегравир (Elvitegravir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vitekta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vitekta
3. Как да приемате Vitekta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vitekta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vitekta и за какво се използва

Vitekta съдържа активното вещество елвитегравир.

Vitekta е за лечение на инфекция с човешкия вирус на имунната недостатъчност (ХИВ) при възрастни на и над 18 години.

Vitekta винаги трябва да се приема заедно с някои други определени лекарства за ХИВ. Вижте точка 3, *Как да приемате Vitekta*.

Вирусът ХИВ произвежда един ензим, наречен ХИВ интеграз. Този ензим помага на вируса да се размножава в клетките на организма Ви. Vitekta блокира действието на този ензим и намалява количеството на ХИВ в тялото Ви. Това ще подобри имунната Ви система и ще намали риска от развитие на болести, свързани с ХИВ инфекцията.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Vitekta, при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с ХИВ.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vitekta

Не приемайте Vitekta

- ако сте алергични към елвитегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на тази листовка).

- **ако приемате някое от следните лекарства:**
 - **карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин**, които се използват за лечение на епилепсия и за предпазване от гърчове
 - **рифампицин**, използва се за профилактика и лечение на туберкулоза и други инфекции
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), билково лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност или продукти, които го съдържат

→ Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, не приемайте Vitekta и незабавно уведомете Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Лечението Ви с Vitekta трябва да се започва единствено от лекар, който има опит в лечението на инфекция с ХИВ.

Когато приемате това лекарство, **вие все още може да предадете ХИВ**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Vitekta, при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с ХИВ.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Vitekta:

- **Ако имате проблеми с черния дроб или в миналото сте имали чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени кое е най-доброто лечение за Вас.

→ Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, обсъдете го с Вашия лекар, преди да приемете Vitekta.

Докато приемате Vitekta

Внимавайте за следното:

- **всякакви признаци на възпаление или инфекция**
- **проблеми с костите**

→ Ако забележите някой от тези симптоми, незабавно уведомете Вашия лекар. За повече информация вижте точка 4 на тази листовка.

Деца и юноши

- **Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст.** Употребата на Vitekta при деца и юноши все още не е проучена.

Други лекарства и Vitekta

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате, планирате да приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Това включва лекарства и растителни продукти, отпуснати без рецепта. Vitekta може да взаимодейства с други лекарства, което може да повлияе количеството на Vitekta или на другите лекарства в кръвта Ви. Това може да попречи на нормалното действие на лекарствата Ви или да влоши нежеланите лекарствени реакции.

Лекарства, които никога не трябва да се приемат едновременно с Vitekta:

- **карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин**, използват се за лечение и профилактика на гърчове
- **рифампицин**, използва се за профилактика и лечение на туберкулоза и други инфекции
- **жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)**, билково лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност или продукти, които го съдържат

Други лекарства, които се използват за лечение на инфекция с ХИВ:

Не трябва да приемате Vitekta с други лекарства, които съдържат:

- **кобицистат**
- **елвитегравир**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- **ефавиренц**
- **невирапин**
- **диданозин** (вижте също точка 3 на тази листовка)

→ **Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства за ХИВ.**

Други видове лекарства:

Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- **рифабутин**, използва се за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза
- **варфарин**, използван за разреждане на кръвта
- **противозачатъчни хапчета**, използвани за предпазване от забременяване
- **бозентан**, използван за лечение на белодробна артериална хипертония
- **антиацидни средства**, използвани за лечение на киселини или рефлукс, като алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат (вижте също точка 3 на тази листовка)
- **мултивитамици**, използвани като добавка към храненето (вижте също точка 3 на тази листовка).

→ **Информирайте Вашия лекар, ако някое от тези се отнася за Вас.**

→ **Информирайте Вашия лекар, ако приемате тези или други лекарства.** Не спирайте лечението, без да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

- **Жените не трябва да забременяват**, докато приемат Vitekta.
- Използвайте ефективна контрацепция, докато приемате Vitekta.
- **Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете.** Ако сте бременна, не трябва да приемате Vitekta, освен ако Вие и Вашият лекар не решите, че е абсолютно необходимо. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните ползи и рискове от приема на Vitekta за Вас и детето Ви.

Недейте да кърмите по време на лечение с Vitekta: Не е известно, дали активното вещество на това лекарство не се отделя в кърмата. Ако сте жена, инфектирана с ХИВ, е препоръчително да не кърмите, за да се избегне предаването на вируса на кърмачето чрез кърмата.

Vitekta съдържа лактоза

Кажете на Вашия лекар, ако имате непоносимост към лактоза или към други захари.

Vitekta съдържа лактоза. Ако имате непоносимост към лактоза, или ако са Ви казвали, че имате

непоносимост към някои други захари, обсъдете това с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Vitekta

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.

Винаги трябва да приемате Vitekta с една от следните комбинации лекарства:

- атазанавир и ритонавир
- дарунавир и ритонавир
- фозампренавир и ритонавир
- лопинавир/ритонавир

Препоръчва се доза от 85 mg:

Ако приемате Vitekta с:

- атазанавир и ритонавир
- лопинавир/ритонавир

При тези комбинации дозата е една таблетка от 85 mg всеки ден, приета с храна. Недейте да дъвчете, разтрошавате или разделяте таблетката. Приемайте таблетката от 85 mg по едно и също време с атазанавир и ритонавир, или заедно с първата доза лопинавир/ритонавир.

Препоръчва се доза от 150 mg:

Ако приемате Vitekta с:

- дарунавир и ритонавир
- фозампренавир и ритонавир

При тези комбинации дозата е една таблетка от 150 mg всеки ден, приета с храна. Недейте да дъвчете, разтрошавате или разделяте таблетката. Приемайте таблетката от 150 mg заедно с първата доза дарунавир или фозампренавир и ритонавир. Направете справка с листовката за Vitekta 150 mg таблетки.

Ако приемате и други лекарства:

Ако приемате също така диданозин, приемете го поне 1 час преди или поне 2 часа след Vitekta.

Ако приемате и антацидно средство като алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат, или **добавки с мултивитамины,** приемайте ги поне 4 часа преди или поне 4 часа след Vitekta.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vitekta

Ако случайно сте приели доза Vitekta, по-голяма от препоръчителната, съществува по-голям риск от развитие на възможни нежелани реакции към това лекарство (вижте точка 4 на тази листовка).

За съвет се свържете незабавно с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Vitekta

Важно е да не пропускате доза от Vitekta.

Ако сте пропуснали една доза:

- **Ако забележите в рамките на 18 часа** след обичайното време за приемане на Vitekta, трябва да вземете таблетката възможно най-скоро. Винаги приемайте таблетката с храна. След това приемете следващата доза както обичайно.
- **Ако забележите 18 часа или по-късно** след обичайното време за приемане на Vitekta, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза с храна в обичайното време.

Ако повърнете по-малко от 1 час след приема на Vitekta, вземете друга таблетка с храна.

Не спирайте приема на Vitekta

Не спирайте приема на Vitekta, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Спирането на приема на Vitekta може сериозно да повлияе на отговора Ви към бъдещо лечение. Ако по някаква причина приемът на Vitekta е спрял, посъветвайте се с Вашия лекар преди да започнете отново да приемате таблетки Vitekta.

Когато запасът Ви от Vitekta започне да намалява, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като количеството на вируса може да започне да се повишава, ако лекарството бъде спряно дори и за кратко време. След това заболяването може да се лекува по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на ХИВ инфекция не винаги е възможно да се каже дали някои от нежеланите ефекти са причинени от Vitekta или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самата инфекция с ХИВ.

Чести нежелани лекарствени реакции

(може да засегнат 1 до 10 на всеки 100 лекувани пациенти)

- болки в стомаха
- повръщане
- обриви
- главоболие
- диария
- гадене
- умора.

Нечести нежелани лекарствени реакции

(може да засегнат до 1 на всеки 100 лекувани пациенти)

- мисли за самоубийство и опити за самоубийство (при пациенти, които преди са имали депресия или психично заболяване)
- депресия

- нарушен сън (*безсъние*)
- проблеми с храносмилането, водещи до неприятно чувство след нахранване (*диспепсия*)
- усещане за раздуване на корема
- отделяне на газове (*флатуленция*)
- замаяност
- изтръпване
- сънливост
- необичаен вкус.

→ Ако смятате, че е възможно да имате някои от тези нежелани лекарствени реакции, консултирайте се с Вашия лекар.

Други ефекти, които може да се наблюдават по време на лечение на ХИВ

Честотата на следните нежелани реакции е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- **Всякакви признаци на възпаление или инфекция.** Ако имате напреднала инфекция с ХИВ (СПИН) и някаква друга инфекция, е възможно след започване на лечението с Vitekta да развиете симптоми на инфекция и възпаление или симптомите на вече съществуваща инфекция да се влошат. Възможно е тези симптоми да показват, че подобрената имунна система на организма Ви се бори с инфекцията. Наблюдавайте се за признаци на възпаление или инфекция малко след като започнете да приемате Vitekta. Ако забележите признаци на възпаление или инфекция, **уведомете незабавно Вашия лекар.** В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма) след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите какъвто и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост, започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- **Проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия, може да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Освен другите, продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероид, консумацията на алкохол, тежката имунна супресия и високият индекс на телесната маса могат да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са:
 - скованост в ставите
 - ставни болки (особено в тазобедрената става, коляното и рамото)
 - затруднени движения.
 Ако забележите някой от тези симптоми, **уведомете Вашия лекар.**

Съобщаване на нежелани реакции

→ Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, **уведомете Вашия лекар или фармацевт.** Това включва всички възможни неописани в тази листовка **нежелани реакции.** Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.** Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vitekta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след "Годен до:" Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vitekta

Активното вещество е елвитегравир. Всяка филмирана таблетка съдържа 85 mg елвитегравир.

Другите съставки са

Ядро на таблетката:

Кроскармелоза натрий, хидроксипропилцелулоза, лактоза (под формата монохидрат), магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, натриев лаурилсулфат.

Филмово покритие:

Индигокармин алуминиев лак (E132), макрогол 3350 (E152), поливинилов алкохол (частично хидролизиран) (E1203), талк (E553B), титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Vitekta и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Vitekta са зелени, с петосъгълна форма, с вдлъбнато релефно означение "GSI" от едната страна и "85" от другата страна на таблетката.

Предлага се в следната опаковка: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

Производител

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigrohilly
County Cork
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България
Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika
Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 191 546

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

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

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

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

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

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

Hrvatska
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland
Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

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

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

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

Österreich
Gilead Sciences GmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

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

România
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

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

United Kingdom
Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Vitekta 150 mg филмирани таблетки Елвитегравир (Elvitegravir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vitekta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vitekta
3. Как да приемате Vitekta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vitekta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vitekta и за какво се използва

Vitekta съдържа активното вещество елвитегравир.

Vitekta е за лечение на инфекция с човешкия вирус на имунната недостатъчност (ХИВ) при възрастни на и над 18 години.

Vitekta винаги трябва да се приема заедно с някои други определени лекарства за ХИВ. Вижте точка 3, *Как да приемате Vitekta*.

Вирусът ХИВ произвежда един ензим, наречен ХИВ интеграз. Този ензим помага на вируса да се размножава в клетките на организма Ви. Vitekta блокира действието на този ензим и намалява количеството на ХИВ в тялото Ви. Това ще подобри имунната Ви система и ще намали риска от развитие на болести, свързани с ХИВ инфекцията.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Vitekta, при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с ХИВ.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vitekta

Не приемайте Vitekta

- ако сте алергични към елвитегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на тази листовка).

- **ако приемате някое от следните лекарства:**
 - **карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин**, които се използват за лечение на епилепсия и за предпазване от гърчове
 - **рифампицин**, използва се за профилактика и лечение на туберкулоза и други инфекции
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), билково лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност или продукти, които го съдържат

→ Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, не приемайте Vitekta и незабавно уведомете Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Лечението Ви с Vitekta трябва да се започва единствено от лекар, който има опит в лечението на инфекция с ХИВ.

Когато приемате това лекарство, **вие все още може да предадете ХИВ**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Vitekta, при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с ХИВ.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Vitekta:

- **Ако имате проблеми с черния дроб или в миналото сте имали чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени кое е най-доброто лечение за Вас.

→ Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, обсъдете го с Вашия лекар, преди да приемете Vitekta.

Докато приемате Vitekta

Внимавайте за следното:

- **всякакви признаци на възпаление или инфекция**
- **проблеми с костите**

→ Ако забележите някой от тези симптоми, незабавно уведомете Вашия лекар. За повече информация вижте точка 4 на тази листовка.

Деца и юноши

- **Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст.** Употребата на Vitekta при деца и юноши все още не е проучена.

Други лекарства и Vitekta

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате, планирате да приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Това включва лекарства и растителни продукти, отпускани без рецепта. Vitekta може да взаимодейства с други лекарства, което може да повлияе количеството на Vitekta или на другите лекарства в кръвта Ви. Това може да попречи на нормалното действие на лекарствата Ви или да влоши нежеланите лекарствени реакции.

Лекарства, които никога не трябва да се приемат едновременно с Vitekta:

- **карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин**, използват се за лечение и профилактика на гърчове
- **рифампицин**, използва се за профилактика и лечение на туберкулоза и други инфекции
- **жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)**, билково лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност или продукти, които го съдържат

Други лекарства, които се използват за лечение на инфекция с ХИВ:

Не трябва да приемате Vitekta с други лекарства, които съдържат:

- **кобицистат**
- **елвитегравир**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- **ефавиренц**
- **невирапин**
- **диданозин** (вижте също точка 3 на тази листовка)

→ **Информирайте Вашия лекар**, ако приемате някое от тези лекарства за ХИВ.

Други видове лекарства:

Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- **рифабутин**, използва се за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза
- **варфарин**, използван за разреждане на кръвта
- **противозачатъчни хапчета**, използвани за предпазване от забременяване
- **бозентан**, използван за лечение на белодробна артериална хипертония
- **антиацидни средства**, използвани за лечение на киселини или рефлукс, като алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат (вижте също точка 3 на тази листовка)
- **мултивитамини**, използвани като добавка към храненето (вижте също точка 3 на тази листовка).

→ **Информирайте Вашия лекар**, ако някое от тези се отнася за Вас.

→ **Информирайте Вашия лекар, ако приемате тези или други лекарства.** Не спирайте лечението, без да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

- **Жените не трябва да забременяват**, докато приемат Vitekta.
- Използвайте ефективна контрацепция, докато приемате Vitekta.
- **Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете.** Ако сте бременна, не трябва да приемате Vitekta, освен ако Вие и Вашият лекар не решите, че е абсолютно необходимо. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните ползи и рискове от приема на Vitekta за Вас и детето Ви.

Недейте да кърмите по време на лечение с Vitekta: Не е известно, дали активното вещество на това лекарство не се отделя в кърмата. Ако сте жена, инфектирана с ХИВ, е препоръчително да не кърмите, за да се избегне предаването на вируса на кърмачето чрез кърмата.

Vitekta съдържа лактоза

Кажете на Вашия лекар, ако имате непоносимост към лактоза или към други захари.

Vitekta съдържа лактоза. Ако имате непоносимост към лактоза, или ако са Ви казвали, че имате

непоносимост към някои други захари, обсъдете това с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Vitekta

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.

Винаги трябва да приемате Vitekta с една от следните комбинации лекарства:

- атазанавир и ритонавир
- дарунавир и ритонавир
- фозампренавир и ритонавир
- лопинавир/ритонавир

Препоръчва се доза от 150 mg:

Ако приемате Vitekta с:

- дарунавир и ритонавир
- фозампренавир и ритонавир

При тези комбинации дозата е една таблетка от 150 mg всеки ден, приета с храна. Недейте да дъвчете, разтрошавате или разделяте таблетката. Приемайте таблетката от 150 mg заедно с първата доза дарунавир или фозампренавир и ритонавир.

Препоръчва се доза от 85 mg:

Ако приемате Vitekta с:

- атазанавир и ритонавир
- лопинавир/ритонавир

При тези комбинации дозата е една таблетка от 85 mg всеки ден, приета с храна. Недейте да дъвчете, разтрошавате или разделяте таблетката. Приемайте таблетката от 85 mg по едно и също време с атазанавир и ритонавир, или заедно с първата доза лопинавир/ритонавир. Направете справка с листовката за Vitekta 85 mg таблетки.

Ако приемате и други лекарства:

Ако приемате също така диданозин, приемете го поне 1 час преди или поне 2 часа след Vitekta.

Ако приемате и антацидно средство като алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат, или **добавки с мултивитамины,** приемайте ги поне 4 часа преди или поне 4 часа след Vitekta.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vitekta

Ако случайно сте приели доза Vitekta, по-голяма от препоръчителната, съществува по-голям риск от развитие на възможни нежелани реакции към това лекарство (вижте точка 4 на тази листовка).

За съвет се свържете незабавно с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Vitekta

Важно е да не пропускате доза от Vitekta.

Ако сте пропуснали една доза:

- **Ако забележите в рамките на 18 часа** след обичайното време за приемане на Vitekta, трябва да вземете таблетката възможно най-скоро. Винаги приемайте таблетката с храна. След това приемете следващата доза както обичайно.
- **Ако забележите 18 часа или по-късно** след обичайното време за приемане на Vitekta, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза с храна в обичайното време.

Ако повърнете по-малко от 1 час след приема на Vitekta, вземете друга таблетка с храна.

Не спирайте приема на Vitekta

Не спирайте приема на Vitekta, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Спирането на приема на Vitekta може сериозно да повлияе на отговора Ви към бъдещо лечение. Ако по някаква причина приемът на Vitekta е спрял, посъветвайте се с Вашия лекар преди да започнете отново да приемате таблетки Vitekta.

Когато запасът Ви от Vitekta започне да намалява, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като количеството на вируса може да започне да се повишава, ако лекарството бъде спряно дори и за кратко време. След това заболяването може да се лекува по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на ХИВ инфекция не винаги е възможно да се каже дали някои от нежеланите ефекти са причинени от Vitekta или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самата инфекция с ХИВ.

Чести нежелани лекарствени реакции

(може да засегнат 1 до 10 на всеки 100 лекувани пациенти)

- болки в стомаха
- повръщане
- обриви
- главоболие
- диария
- гадене
- умора.

Нечести нежелани лекарствени реакции

(може да засегнат до 1 на всеки 100 лекувани пациенти)

- мисли за самоубийство и опити за самоубийство (при пациенти, които преди са имали депресия или психично заболяване)
- депресия

- нарушен сън (*безсъние*)
- проблеми с храносмилането, водещи до неприятно чувство след нахранване (*диспепсия*)
- усещане за раздуване на корема
- отделяне на газове (*флатуленция*)
- замаяност
- изтръпване
- сънливост
- необичаен вкус.

→ Ако смятате, че е възможно да имате някои от тези нежелани лекарствени реакции, консултирайте се с Вашия лекар.

Други ефекти, които може да се наблюдават по време на лечение на ХИВ

Честотата на следните нежелани реакции е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- **Всякакви признаци на възпаление или инфекция.** Ако имате напреднала инфекция с ХИВ (СПИН) и някаква друга инфекция, е възможно след започване на лечението с Vitekta да развиете симптоми на инфекция и възпаление или симптомите на вече съществуваща инфекция да се влошат. Възможно е тези симптоми да показват, че подобрената имунна система на организма Ви се бори с инфекцията. Наблюдавайте се за признаци на възпаление или инфекция малко след като започнете да приемате Vitekta. Ако забележите признаци на възпаление или инфекция, **уведомете незабавно Вашия лекар.** В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма) след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите какъвто и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- **Проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия, може да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Освен другите, продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероид, консумацията на алкохол, тежката имунна супресия и високият индекс на телесната маса могат да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са:
 - скованост в ставите
 - ставни болки (особено в тазобедрената става, коляното и рамото)
 - затруднени движения.
 Ако забележите някой от тези симптоми, **уведомете Вашия лекар.**

Съобщаване на нежелани реакции

→ Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, **уведомете Вашия лекар или фармацевт.** Това включва всички възможни неописани в тази листовка **нежелани реакции.** Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.** Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vitekta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след "Годен до:" Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vitekta

Активното вещество е елвитегравир. Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg елвитегравир.

Другите съставки са

Ядро на таблетката:

Кроскармелоза натрий, хидроксипропилцелулоза, лактоза (под формата монохидрат), магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, натриев лаурилсулфат.

Филмово покритие:

Индигокармин алуминиев лак (E132), макрогол 3350 (E1521), поливинилов алкохол (частично хидролизиран) (E1203), талк (E553B), титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Vitekta и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Vitekta са зелени, с триъгълна форма, с вдлъбнато релефно означение "GSI" от едната страна и "150" от другата страна на таблетката.

Предлага се в следната опаковка: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

Производител

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigrohilly
County Cork
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 191 546

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба