

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vitekta 85 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje elvitegravirum 85 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 6,2 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Zelená potahovaná tableta ve tvaru pětiúhelníku o rozměrech 8,9 x 2,7 mm, na jedné straně tablety je vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety je vyraženo „85“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vitekta, současně podávaný s inhibítorem proteázy posíleným ritonavirem a s dalšími antiretroviroty, je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých infikovaných HIV-1, bez známých mutací souvisejících s rezistencí na elvitegravir (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Přípravek Vitekta se musí podávat v kombinaci s inhibítorem proteázy posíleným ritonavirem.

Je třeba si přečíst souhrn údajů o přípravku pro současně podávaný inhibitor proteázy posílený ritonavirem.

Doporučená dávka přípravku Vitekta je jedna 85 mg tableta nebo jedna 150 mg tableta užívaná perorálně, jednou denně, s jídlem. Volba dávky přípravku Vitekta závisí na současně podávaném inhibitoru proteázy (viz tabulka 1 a body 4.4 a 4.5). Informace o použití 150 mg tablet naleznete v souhrnu údajů o přípravku Vitekta 150 mg tablety.

Přípravek Vitekta se má podávat jednou denně následujícím způsobem:

- buď ve stejnou dobu jako jednou denně podávaný inhibitor proteázy posílený ritonavirem
- nebo s první dávkou dvakrát denně podávaného inhibitoru proteázy posíleného ritonavirem.

Tabulka 1: Doporučené režimy dávkování

Dávka přípravku Vitekta	Dávka současně podávaného inhibitoru proteázy posíleného ritonavirem
85 mg jednou denně	atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg jednou denně
	lopinavir 400 mg a ritonavir 100 mg dvakrát denně
150 mg jednou denně	darunavir 600 mg a ritonavir 100 mg dvakrát denně
	fosamprenavir 700 mg a ritonavir 100 mg dvakrát denně

Nejsou k dispozici žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit používání přípravku Vitekta v jiných dávkovacích frekvencích nebo s jinými inhibitory HIV-1 proteázy, než jak je uvedeno v tabulce 1.

Vynechaná dávka

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Vitekta a uplynulo méně než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Vitekta s jídlem a vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Vitekta a uplynulo více než 18 hodin, a je téměř čas pro užití jeho další dávky, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití přípravku Vitekta, má užít další tabletu.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování u pacientů starších 65 let (viz bod 5.2).

Poruchy funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování přípravku Vitekta (viz bod 5.2).

Poruchy funkce jater

U pacientů s mírnou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně závažnou (třída B podle Child-Pugha) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Vitekta. Elvitegravir nebyl u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) studován (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost elvitegraviru u dětí ve věku od 0 do méně než 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.1). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Vitekta se má užívat perorálně, jednou denně, s jídlem (viz bod 5.2). Potahované tablety se nesmí rozkousnout ani rozdrtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s následujícími léčivými přípravky, vzhledem k možnosti ztráty virologické odpovědi a případnému rozvoji rezistence (viz bod 4.5):

- antikonvulziva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakteriální přípravky: rifampicin
- rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Použití přípravku Vitekta s jinými inhibitory proteázy HIV-1 nebo ve frekvenci dávkování jiné, než je uvedeno v tabulce 1, může vést k nedostatečným nebo zvýšeným plazmatickým hladinám elvitegraviru a/nebo současně podávaných léčivých přípravků.

Rezistence

Viry rezistentní na elvitegravir vykazují ve většině případů zkříženou rezistenci na inhibitor integrázy raltegravir (viz bod 5.1).

Elvitegravir má relativně nízkou genetickou bariéru pro rezistenci. Z tohoto důvodu, pokud je to možné, se má přípravek Vitekta podávat s plně účinným inhibitorem proteázy posíleným ritonavirem a druhým plně účinným antiretrovirotikem, aby se minimalizovala možnost selhání virologické léčby a rozvoje rezistence (viz bod 5.1).

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Elvitegravir je primárně metabolizován prostřednictvím enzymu CYP3A. Současné podávání přípravku Vitekta se silnými induktory enzymu CYP3A (včetně vazalky tečkované [*Hypericum perforatum*], rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitalu a fenytoinu) je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Současné podávání přípravku Vitekta se středně silnými induktory enzymu CYP3A (zahrnující, kromě jiného, efavirenz a bosentan) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Vzhledem k nutnosti současného podávání přípravku Vitekta s inhibitorem proteázy posíleným ritonavirem si mají předepisující lékaři přečíst souhrn údajů o přípravku současně podávaného inhibitoru proteázy a ritonaviru ohledně kontraindikovaných léčivých přípravků a jiných významných lékových interakcí, které mohou způsobit potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky nebo ztrátu terapeutického účinku a případně rozvoj rezistence.

Pro atazanavir/ritonavir a lopinavir/ritonavir bylo prokázáno, že výrazně zvyšují plazmatické koncentrace elvitegraviru (viz bod 4.5). Při použití v kombinaci s atazanavirem/ritonavirem a lopinavirem/ritonavirem se má dávka přípravku Vitekta snížit ze 150 mg jednou denně na 85 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Současné podávání přípravku Vitekta a příbuzných léčivých látek: Přípravek Vitekta musí být používán v kombinaci s inhibitorem proteázy posíleným ritonavirem. Přípravek Vitekta se nemá používat s inhibitorem proteázy posíleným jinou látkou, protože doporučení pro dávkování takových kombinací nebyla stanovena. Posílení účinku elvitegraviru použitím jiné látky než je ritonavir může vést k suboptimálním plazmatickým koncentracím elvitegraviru a/nebo inhibitoru proteázy způsobujícím ztrátu terapeutického účinku a případně rozvoj rezistence.

Přípravek Vitekta se nemá používat v kombinaci s přípravky obsahujícími elvitegravir ani s látkami posilujícími farmakokinetické vlastnosti jinými než je ritonavir.

Požadavky na antikoncepci

Pacientky ve fertilním věku mají používat buď hormonální antikoncepci obsahující nejméně 30 µg etinylestradiolu a norgestimát jako progestagen, nebo alternativní spolehlivou metodu antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6). Současné podávání elvitegraviru s perorálními antikoncepčními přípravky, které obsahují progestageny jiné než je norgestimát, nebylo studováno, a proto je třeba se mu vyhnout.

Pacientky užívající estrogény jako hormonální substituční léčbu mají být klinicky sledovány ohledně známek nedostatku estrogenů (viz bod 4.5).

Oportunní infekce

U pacientů, kterým je podáván přípravek Vitekta nebo kteří podstupují jinou antiretrovirovou terapii, se mohou i nadále vyvíjet oportunní infekce nebo mohou nastat jiné komplikace HIV infekce. Proto mají být pod klinickým dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů trpících nemocemi souvisejícími s HIV.

Pacienti souběžně infikováni HIV a virem hepatitidy B nebo C

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

Lékaři mají vzít v úvahu současné pokyny pro optimální léčbu HIV infekce u pacientů souběžně infikovaných HIV a virem hepatitidy B (HBV).

Onemocnění jater

Elvitegravir nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha). U pacientů s mírnou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně závažnou (třída B podle Child-Pugha) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Vitekta (viz body 4.2 a 5.2).

U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater a tyto pacienty je třeba kontrolovat v souladu se standardní praxí. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo vysazení léčby.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Pomocné látky

Přípravek Vitekta obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by proto tento léčivý přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Interakce s induktory enzymu CYP3A

Elvitegravir je primárně metabolizován prostřednictvím enzymu CYP3A (viz bod 5.2). Očekává se, že léčivé přípravky, které jsou silnými (způsobující > 5 násobné zvýšení clearance substrátu) nebo středně silnými (způsobují 2-5 násobné zvýšení clearance substrátu) induktory enzymu CYP3A, způsobí snížení plazmatických koncentrací elvitegraviru.

Kontraindikace současného používání

Současné podávání přípravku Vitekta s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory enzymu CYP3A je kontraindikováno, protože očekávané snížení plazmatických koncentrací elvitegraviru může vést ke ztrátě terapeutického účinku a případně k rozvoji rezistence na elvitegravir (viz bod 4.3).

Současné používání se nedoporučuje

Současné podávání přípravku Vitekta s léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktory enzymu CYP3A (zahrnující, kromě jiného, efavirenz a bosentan) se nedoporučuje, protože očekávané snížení plazmatických koncentrací elvitegraviru může vést ke ztrátě terapeutického účinku a případně k rozvoji rezistence na elvitegravir (viz bod 4.4).

Interakce vyžadující úpravu dávkování přípravku Vitekta

Elvitegravir prochází oxidačním metabolismem zprostředkovaným enzymem CYP3A (hlavní cesta) a glukuronidací zprostředkovanou enzymy UGT1A1/3 (vedlejší cesta). Současné podání přípravku Vitekta s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory enzymů UGT1A1/3, může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací elvitegraviru a může být nutná úprava dávkování. Pro atazanavir/ritonavir a lopinavir/ritonavir (silné inhibitory enzymů UGT1A1/3) bylo například prokázáno, že výrazně zvyšují plazmatické koncentrace elvitegraviru (viz tabulka 2). Proto při použití v kombinaci s atazanavirem/ritonavirem a lopinavirem/ritonavirem se má dávka přípravku Vitekta snížit ze 150 mg jednou denně na 85 mg jednou denně (viz body 4.2 a 4.4).

Další interakce

Elvitegravir je mírný induktor a může indukovat enzym CYP2C9 a/nebo indukovatelné enzymy UGT. Jako taký může elvitegravir snižovat plazmatické koncentrace substrátů enzymů CYP2C9 (jako je warfarin) nebo UGT (jako je etinylestradiol). Kromě toho *in vitro* studie prokázaly, že elvitegravir je slabým až mírným induktorem enzymů CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A. Elvitegravir může být také slabým až mírným induktorem enzymů CYP2B6 a CYP2C8, jelikož tyto enzymy jsou regulovány podobným způsobem jako CYP2C9 a CYP3A. Klinické údaje však neprokázaly žádné klinicky významné změny v expozici metadonu (který je primárně metabolizován prostřednictvím enzymů CYP2B6 a CYP2C19) po současném podání s posíleným elvitegravirem oproti podání metadonu samotného (viz tabulka 2).

Elvitegravir je substrátem enzymů OATP1B1 a OATP1B3 a inhibitorem enzymu OATP1B3 *in vitro*. Význam těchto interakcí *in vivo* není jasný.

Interakce mezi elvitegravirem a možnými současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 2 níže (nárůst je označen “↑”, snížení “↓”, beze změny “↔”). Tyto interakce jsou založeny buď na studiích lékových interakcí nebo se jedná o předpokládané interakce na základě očekávané velikosti interakce a potenciálu vzniku závažných nežádoucích účinků nebo ztrátě terapeutického účinku.

V interakčních studiích byl účinek přípravku Vitekta stanoven srovnáním farmakokinetiky posíleného elvitegraviru (použitím ritonaviru nebo kobicistatu jako farmakokinetické posilovací látky) bez nebo za přítomnosti současně podávaného léčivého přípravku. Nebyly studovány interakce s neposíleným elvitegravirem. Kromě případů uvedených v tabulce 2 byla dávka posíleného elvitegraviru nebo současně podávaného léčivého přípravku stejná při podávání samostatně nebo v kombinaci. Farmakokinetické parametry inhibitorů proteáz uvedené v tabulce 2 byly vyhodnoceny za přítomnosti ritonaviru.

Ačkoli se nemusí vyskytovat žádné skutečné nebo předpovídané interakce mezi léčivými přípravky a elvitegravirem, můžou existovat interakce mezi léčivým přípravkem a ritonavirem a/nebo inhibitorem proteázy podávanými současně s elvitegravirem. Lékař předpisující tento léčivý přípravek si má vždy přečíst souhrn údajů o přípravku pro ritonavir nebo inhibitor proteázy.

Tabulka 2: Interakce mezi elvitegravirem a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání elvitegravirem posíleným ritonavirem
ANTIRETROVIROTIKA		
Inhibitory HIV proteázy		
Atazanavir (300 mg jednou denně) Elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Pro atazanavir/ritonavir bylo prokázáno, že zvyšuje plazmatickou koncentraci elvitegraviru. Elvitegravir: AUC: ↑ 100 % C _{max} : ↑ 85 % C _{min} : ↑ 188 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35 %	Při použití v kombinaci s atazanavirem má být dávka přípravku Vitekta 85 mg jednou denně. Při použití v kombinaci s přípravkem Vitekta je doporučená dávka atazanaviru 300 mg s ritonavirem 100 mg jednou denně. Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování pro současné podávání s jinými dávkami atazanaviru (viz bod 4.2).
Atazanavir (300 mg jednou denně) Elvitegravir (85 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↑ 38 %* Atazanavir: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** * v porovnání s elvitegravirem/ritonavirem 150/100 mg jednou denně. ** v porovnání s atazanavirem/ritonavirem 300/100 mg jednou denně.	
Darunavir (600 mg dvakrát denně) Elvitegravir (125 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg dvakrát denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17 %	Při použití v kombinaci s darunavirem má být dávka přípravku Vitekta 150 mg jednou denně. Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování pro současné podávání s jinými dávkami darunaviru (viz bod 4.2).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s elvitegravirem posíleným ritonavirem
Fosamprenavir (700 mg dvakrát denně) Elvitegravir (125 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg dvakrát denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při použití v kombinaci s fosamprenavirem má být dávka přípravku Vitekta 150 mg jednou denně. Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování pro současné podávání s jinými dávkami fosamprenaviru (viz bod 4.2)
Lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrát denně) Elvitegravir (125 mg jednou denně)	Pro lopinavir/ritonavir bylo prokázáno, že zvyšuje plazmatickou koncentraci elvitegraviru Elvitegravir: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 52 % C _{min} : ↑ 138 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 %	Při použití v kombinaci lopinavirem/ritonavirem má být dávka přípravku Vitekta 85 mg jednou denně. Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování pro současné podávání s jinými dávkami lopinaviru/ritonaviru (viz bod 4.2)
Tipranavir (500 mg dvakrát denně) Elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (200 mg dvakrát denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tipranavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11 %	Vzhledem k nedostatečným klinickým údajům se kombinace elvitegraviru s tipranavirem nedoporučuje (viz bod 4.2).
NRTI		
Didanosin (400 mg jednou denně) Elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Didanosin: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 16 %	Jelikož je didanosin podáván nalačno, má se podávat nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po přípravku Vitekta (který je podáván s jídlem). Je doporučeno klinické sledování.
Zidovudin (500 mg dvakrát denně) Elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zidovudin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta se zidovudinem není nutná žádná úprava dávkování.
Stavudin (40 mg jednou denně) Elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Stavudin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta se stavudinem není nutná žádná úprava dávkování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s elvitegravirem posíleným ritonavirem
Abakavir (600 mg jednou denně) Elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abakavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta s abakavirem není nutná žádná úprava dávkování.
Tenofovir-disoproxyl-fumarát (300 mg jednou denně) Emtricitabin (200 mg)/elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (50 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta s tenofovir-disoproxyl-fumarátem nebo emtricitabinem není nutná žádná úprava dávkování.
NNRTI		
Efavirenz	Nebyly studovány interakce s elvitegravirem. Při současném podávání efavirenzu a elvitegraviru se očekává snížení plazmatických koncentrací elvitegraviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a případnému rozvoji rezistence.	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4)
Etravirin (200 mg dvakrát denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Etravirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta s etravirinem není nutná žádná úprava dávkování.
Nevirapin	Nebyly studovány interakce s elvitegravirem. Při současném podávání nevirapinu a elvitegraviru se očekává snížení plazmatických koncentrací elvitegraviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a případnému rozvoji rezistence.	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4)
Rilpivirin	Nebyly studovány interakce s elvitegravirem.	Při současném podávání elvitegraviru s rilpivirinem se neočekávají změny plazmatických koncentrací elvitegraviru, proto není nutná žádná úprava dávkování přípravku Vitekta.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s elvitegravirem posíleným ritonavirem
CCR5 antagonisté		
Maravirok (150 mg dvakrát denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Maravirok [§] : AUC: ↑ 186 % C _{max} : ↑ 115 % C _{min} : ↑ 323 %	Při současném podávání přípravku Vitekta s maravirokiem není nutná žádná úprava dávkování. [§] Vzhledem k inhibici enzymu CYP3A ritonavirem je expozice maraviroku významně zvýšená.
ANTACIDA		
Antacidová suspenze obsahující hořčík/hliník (20 ml jedna dávka) Elvitegravir (50 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir (antacidová suspenze podaná ± 4 hodiny od podání elvitegraviru): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir (současné podávání antacida): AUC: ↓ 45 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 41 %	Při podávání spolu s antacidy jsou plazmatické koncentrace elvitegraviru sníženy v důsledku lokální tvorby komplexů v gastrointestinálním traktu, nikoli změn žaludečního pH. Doporučuje se odstup alespoň 4 hodiny mezi podáním přípravku Vitekta a antacida.
POTRAVINOVÉ DOPLŇKY		
Multivitaminové doplňky	Nebyly studovány interakce s elvitegravirem.	Protože při současném podávání s multivitaminovými doplňky nelze vyloučit účinek tvorby kationtových komplexů elvitegraviru, doporučuje se mezi podáním přípravku Vitekta a multivitaminových doplňků odstup alespoň 4 hodiny.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Metadon (80-120 mg jednou denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Kobicistat (150 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta s metadonem není nutná žádná úprava dávkování.
Buprenorfin/naloxon (6/4 mg až 24/6 mg denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Kobicistat (150 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↑ 12 % C _{min} : ↑ 66 % Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Při současném podávání přípravku Vitekta s buprenorfinem/naloxonem není nutná žádná úprava dávkování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s elvitegravirem posíleným ritonavirem
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketokonazol (200 mg dvakrát denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67 % ↑ Ketokonazol [§]	Při současném podávání s ketokonazolem není nutná žádná úprava dávkování přípravku Vitekta. [§] Vzhledem k inhibici enzymu CYP3A ritonavirem je expozice ketokonazolu zvýšená.
Inhibitory HCV proteázy		
Telaprevir (750 mg třikrát denně)/ Elvitegravir (85 mg jednou denně) Atazanavir (300 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Telaprevir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 40 %* * v porovnání s atazanavirem/ritonavirem 300/100 mg plus elvitegravirem 85 mg jednou denně.	Při současném podávání s atazanavirem posíleným ritonavirem plus telaprevirem není nutná žádná úprava dávkování přípravku Vitekta.
Antimykobakteriální přípravky		
Rifabutin (150 mg jednou každý druhý den) Elvitegravir (300 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně).	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* Rifabutin: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** 25-O-desacetyl-rifabutin: [§] AUC: ↑ 851 %** C _{max} : ↑ 440 %** C _{min} : ↑ 1 836 %** * v porovnání s elvitegravirem/ritonavirem 300/100 mg jednou denně. ** v porovnání s rifabutinem 300 mg jednou denně. Celková antibakteriální aktivita byla zvýšena o 50 %.	Současné podávání přípravku Vitekta a rifabutinu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace potřebná, je doporučená dávka rifabutinu 150 mg 3 krát týdně v určené dny (například pondělí-středa-pátek). Při současném podávání s rifabutinem ve snížené dávce není nutná žádná úprava dávků přípravku Vitekta. Další snižování dávek rifabutinu nebylo studováno. Je třeba mít na paměti, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí vést k optimální expozici rifabutinu, což může mít za následek riziko rezistence na rifamycin a selhání léčby. [§] Vzhledem k inhibici enzymu CYP3A ritonavirem je expozice 25-O-desacetyl-rifabutinu zvýšená.
ANTIKOAGULANTY		
Warfarin	Nebyly studovány interakce s elvitegravirem. Koncentrace warfarinu mohou být ovlivněny při současném podávání s elvitegravirem.	Při současném podávání s přípravkem Vitekta se doporučuje sledování hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (<i>international normalised ratio</i> , INR). INR má být dále sledován během prvních týdnů po ukončení léčby přípravkem Vitekta.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s elvitegravirem posíleným ritonavirem
ANTAGONISTÉ H₂ RECEPTORŮ		
Famotidin (40 mg jednou denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Kobicistat (150 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání s famotidinem není nutná žádná úprava dávkování přípravku Vitekta.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Rosuvastatin (10 mg jedna dávka) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Kobicistat (150 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C _{max} : ↑ 89 % C _{min} : ↑ 43 %	Při současném podávání s rosuvastatinem není nutná žádná úprava dávkování přípravku Vitekta.
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	Nebyly studovány interakce s elvitegravirem. Při současném podávání s elvitegravirem se neočekávají změny koncentrací substrátů organických aniontů přepravujících polypeptidy (OATP). Při současném podávání OATP substrátů/inhibitorů se neočekávají změny v plazmatických koncentracích elvitegraviru.	Při současném podávání s atorvastatinem, fluvastatinem, pitavastatinem nebo pravastatinem není nutná žádná úprava dávkování přípravku Vitekta.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Norgestimát (0,180/0,215 mg jednou denně) Etinylestradiol (0,025 mg jednou denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Kobicistat (150 mg jednou denně) ¹	Norgestimát: AUC: ↑ 126 % C _{max} : ↑ 108 % C _{min} : ↑ 167 % Etinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta a hormonálního antikoncepčního přípravku je nutná zvýšená opatrnost. Hormonální antikoncepční přípravek má obsahovat nejméně 30 µg etinylestradiolu a norgestimát jako progestagen nebo pacientky musí používat alternativní spolehlivou metodu antikoncepce (viz body 4.4 a 4.6). Dlouhodobé účinky značného zvýšení expozice progesteronu nejsou známy. Současné podávání elvitegraviru s perorálními antikoncepčními přípravky, které obsahují progestageny jiné než je norgestimát, nebylo studováno, a proto je třeba se mu vyhnout.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol (40 mg jednou denně) Elvitegravir (50 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta s omeprazolem není nutná žádná úprava dávkování.

¹ Tato studie byla provedena pomocí kombinované tablety obsahující fixní kombinaci dávek elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxyly.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Používání přípravku Vitekta musí být provázeno používáním účinné antikoncepce (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Klinické údaje o podávání elvitegraviru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky elvitegraviru. Maximální expozice hodnocené u králíků však nebyly vyšší než terapeuticky dosažené expozice (viz bod 5.3).

Přípravek Vitekta lze použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu elvitegravirem.

Kojení

Není známo, zda se elvitegravir/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanů prokázaly vylučování eltegraviru do mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Proto se přípravek Vitekta během kojení nemá podávat.

Aby se zabránilo přenosu infekce HIV na kojence, doporučuje se, aby ženy infikované HIV za žádných okolností nekojily své děti.

Fertilita

O účincích elvitegraviru na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky elvitegraviru na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky elvitegraviru na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Vyhodnocení nežádoucích účinků je založeno na údajích z kontrolované klinické studie (GS-US-183-0145), ve které dostávalo 712 dospělých infikovaných HIV-1, kteří již byli léčeni antiretrovirotiky, elvitegravir (n = 354) nebo raltegravir (n = 358), oba podávané spolu se základním režimem skládajícím se z plně aktivního inhibitoru proteázy posíleného ritonavirem a z dalších antiretrovirotik. Z těchto 712 pacientů bylo léčeno 543 pacientů (269 elvitegravirem a 274 raltegravirem) minimálně 48 týdnů a 439 pacientů (224 elvitegravirem a 215 raltegravirem) minimálně 96 týdnů.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky elvitegraviru byly průjem (7,1 %) a nauzea (4,0 %) (viz tabulka 3).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky elvitegraviru na základě zkušeností z klinických studií jsou uvedeny níže v tabulce 3 podle orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabulka 3: Tabulkový přehled nežádoucích účinků elvitegraviru na základě zkušeností po dobu 96 týdnů z klinické studie GS-US-183-0145

Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Méně časté	sebevražedné myšlenky a pokusy (u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění), deprese, nespavost
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Časté	bolest hlavy
Méně časté	závratě, parestázie, somnolence, dysgeusie
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Časté	bolest břicha, průjem, zvracení, nausea
Méně časté	dyspepsie, abdominální distenze, flatulence
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté	vyrážka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Časté	únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunistické infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnohem dříve po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Průjem

Ve studii GS-US-183-0145 byl hlášen průjem jako nežádoucí účinek u 7,1 % pacientů ve skupině s elvitegravirem a u 5,3 % pacientů ve skupině s raltegravirem. U těchto pacientů byl průjem mírný až středně závažný a nevedl k vysazení testovaného léku.

Pediatrická populace

Pro děti mladší 18 let neexistují žádné údaje o bezpečnosti. Podávání přípravku Vitekta této populaci se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. Léčba předávkování elvitegravirem spočívá v obecných podpůrných opatřeních, včetně sledování životních funkcí, stejně jako sledování klinického stavu pacienta.

Na předávkování elvitegravirem neexistuje žádný specifický protilék. Jelikož se elvitegravir vysoce váže na plazmatické proteiny, je nepravděpodobné, že by jej bylo možné ve významné míře odstranit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum pro systémové použití; jiná antivirotika ATC kód: J05AX11

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Elvitegravir je inhibitor HIV-1 integrázy (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). Integráza je enzym kódovaný HIV-1, který je nezbytný pro virovou replikaci. Inhibice integrázy brání integraci DNA HIV-1 do genomové DNA hostitele, čímž zabraňuje tvorbě proviru HIV-1 a šíření virové infekce.

Elvitegravir neinhibuje lidské topoizomerázy I nebo II.

Antivirová aktivita *in vitro*

Antivirová aktivita elvitegraviru vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buňkách, monocitech/makrofágových buňkách a lymfocytech periferní krve. Hodnoty 50 % účinné koncentrace (EC_{50}) byly v rozmezí 0,02 až 1,7 nM. Elvitegravir vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči kmenům HIV-1 A, B, C, D, E, F, G a O (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,1 až 1,3 nM) a aktivitu vůči HIV-2 (EC_{50} byla 0,53 nM). *In-vitro* antivirová aktivita elvitegraviru v kombinaci s antiretroviroty ze třídy nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI), nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI), inhibitorů proteázy (PI), inhibitorů integrázy, inhibitorů fuze nebo antagonistů koreceptoru CCR5 neprokázala žádný antagonismus.

U elvitegraviru nebyla *in vitro* prokázána inhibice replikace HBV ani HCV.

Rezistence

V buněčné kultuře

V buněčné kultuře došlo k selekci izolátů HIV-1 se sníženou citlivostí na elvitegravir. Fenotypová rezistence na elvitegravir byla nejčastěji spojena s primárními substitucemi integrázy T66I, E92Q a Q148R. Mezi další substituce integrázy, jejichž selekce byla pozorována v buněčné kultuře, patřily H51Y, F121Y, S147C, S153I, E157Q a R263K.

Zkřížená rezistence

Viry rezistentní na elvitegravir vykazují různé stupně zkřížené rezistence na inhibitor integrázy raltegravir v závislosti na typu a množství substitucí. Viry exprimující substituce T66I/A si udržují citlivost na raltegravir, zatímco ostatní typy substitucí souvisejících s elvitegravirem souvisí se sníženou citlivostí na raltegravir. S výjimkou Y143C/R/H, souvisí HIV-1 s primárními substitucemi souvisejícími s raltegravirem T66K, Q148H/K/R nebo N155H v integráze se sníženou citlivostí na elvitegravir.

Pacienti, kteří již byli léčeni

V analýze HIV-1 izolátů od pacientů, u kterých selhala léčba ve studii GS-US-183-0145 do 96. týdne, byl pozorován rozvoj jedné nebo více primárních substitucí souvisejících s rezistencí na elvitegravir u 23 z 86 pacientů s hodnotitelnými údaji o genotypu z párových výchozích izolátů a izolátů získaných po selhání léčby elvitegravirem (23/351 pacientů léčených elvitegravirem, 6,6 %). K podobné míře rozvoje rezistence na raltegravir došlo u HIV-1 pacientů léčených raltegravirem (26/351 pacientů léčených raltegravirem, 7,4 %). Nejčastější substituce integrázy, které se objevily u HIV-1 izolátů pacientů léčených elvitegravirem, byly T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) a N155H (n = 5). V analýze fenotypů HIV-1 izolátů s rezistenčními substitucemi

pacientů léčených elvitegravirem mělo 14/20 (70 %) pacientů sníženou citlivost na elvitegravir a 12/20 (60 %) mělo sníženou citlivost na raltegravir.

Klinické zkušenosti

U dříve léčených pacientů s HIV-1 infekcí

Vyhodnocení účinnosti elvitegraviru je založeno hlavně na analýzách jedné randomizované, dvojité zaslepené, aktivně kontrolované studie GS-US-183-0145 trvající 96 týdnů u pacientů infikovaných HIV-1, kteří již byli léčeni (n=702).

Ve studii GS-US-183-0145 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 na podávání elvitegraviru (elvitegravir 150 mg nebo 85 mg) jednou denně nebo raltegraviru 400 mg dvakrát denně, oba podávány se základním režimem obsahujícím plně aktivní inhibitor proteázy posílený ritonavirem (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir nebo tipranavir) a ještě druhou látku. Základní režim byl zvolen zkoušejícím na základě genotypového/fenotypového testování rezistence a předchozí antiretrovirové léčby. Randomizace byla stratifikována podle hladiny HIV-1 RNA při screeningu ($\leq 100\,000$ kopií/ml nebo $> 100\,000$ kopií/ml) a třídy druhé látky (NRTI nebo jiné třídy). Virologická odpověď byla hodnocena v obou léčebných skupinách. Virologická odpověď byla definována jako dosažení neměřitelné virové nálože (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml).

Výchozí charakteristiky a výsledky léčby za 96 týdnů ve studii GS-US-183-0145 jsou uvedeny v tabulkách 4 a 5.

Tabulka 4: Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří již byli dříve léčeni antiretrovirovými v, ve studii GS-US-183-0145

	Elvitegravir + základní léčebný režim n = 351	Raltegravir + základní léčebný režim n = 351
Demografické charakteristiky		
Průměrný věk, let (min-max)	44 (20-78)	45 (19-74)
Pohlaví		
Muži	83,2 %	80,9 %
Ženy	16,8 %	19,1 %
Etnikum		
Běloch	60,1 %	64,4 %
Černoch/Afroameričan	35,6 %	32,2 %
Asiat	2,6 %	1,4 %
Jiné	1,7 %	2,0 %
Výchozí charakteristiky onemocnění		
Medián výchozí hodnoty HIV-1 RNA (rozmezí) $\log_{10}$ kopií/ml v plazmě	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Procento jedinců s virovou náloží $> 100\,000$ kopií/ml	25,6	25,6
Medián výchozího počtu buněk CD4 ⁺ (rozmezí), buňky/mm ³	227,0 (2,0-1 374,0)	215,0 (1,0-1 497,0)
Procento jedinců s počtem buněk CD4 ⁺ ≤ 200 buněk/mm ³	44,4	44,9
Skóre výchozí genotypové citlivosti ^a		
0	1 %	<1 %
1	14 %	15 %
2	81 %	83 %
3	3 %	2 %

^a Skóre genotypové citlivosti je vypočítáno součtem hodnot citlivosti na lék (1 = citlivý; 0 = snížená citlivost) všech léků základního léčebného režimu.

Tabulka 5: Virologické výsledky randomizované léčby ze studie GS-US-183-0145 ve 48. týdnu a 96. Týdnu (snapshot analýza)^a

	Týden 48		Týden 96	
	Elvitegravir + základní léčebný režim n = 351	Raltegravir + základní léčebný režim n = 351	Elvitegravir + základní léčebný režim n = 351	Raltegravir + základní léčebný režim n = 351
Virologická úspěšnost HIV-1 RNA <50 kopií/ml	60 %	58 %	52 %	53 %
Rozdíl mezi léčbami	2,2 % (95 % CI = -5,0 %, 9,3 %)		-0,5 % (95 % CI = -7,9 %, 6,8 %)	
Virologické selhání^b	33 %	32 %	36 %	31 %
Žádné virologické údaje v období 48. týdne nebo 96. týdne	7 %	11 %	12 %	16 %
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí ^c	2 %	5 %	3 %	7 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA <50 kopií/ml ^d	4 %	5 %	8 %	9 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	1 %	1 %	1 %	1 %

a Období 48. týdne je doba od 309. do 364. dne (včetně), období 96. týdne je doba od 645. do 700. dne (včetně)

b Zahrnuje jedince, kteří vykazovali v období 48. týdne nebo v období 96. týdne ≥ 50 kopií/ml, jedince, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, jedince, kteří měli virovou nálož ≥ 50 kopií/ml v době změny základního léčebného režimu, jedince, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.

c Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.

d Zahrnuje jedince, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu nedovolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

Elvitegravir byl v dosažení koncentrace HIV-1 RNA < 50 kopií/ml srovnatelný s raltegravirem.

Mezi jedinci se skóre genotypové citlivosti ≤ 1 mělo ve 48. týdnu koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml 76 % jedinců ve skupině s elvitegravirem a 69 % jedinců ve skupině s raltegravirem.

U jedinců se skóre genotypové citlivosti > 1 mělo ve 48. týdnu koncentraci HIV-1 RNA <50 kopií/ml 57 % jedinců ve skupině s elvitegravirem a 56 % jedinců ve skupině s raltegravirem.

Ve studii GS-US-183-0145 v 96. týdnu průměrně vzrostl počet buněk CD4+ ve srovnání s výchozí hodnotou o 205 buněk/mm³ u pacientů léčených elvitegravirem a o 198 buněk/mm³ u pacientů užívajících raltegravir.

Ve studii GS-US-183-0145 prokázala analýza podskupin podle současně podávaného inhibitoru proteázy podobnou míru virologické úspěšnosti léčby pro elvitegravir a raltegravir v rámci každé podskupiny inhibitoru proteázy ve 48. a 96. týdnu (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) (tabulka 6).

Tabulka 6: Virologická úspěšnost léčby podle současně podávaného inhibitoru proteázy ve studii GS-US-183-0145 ve 48. a 96. Týdnu (*snapshot* analýza)

			Elvitegravir ve srovnání s raltegravirem
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, n/N (%)	Elvitegravir (N = 351)	Raltegravir (N = 351)	Rozdíl v procentech (95 % CI)^a
Virologická úspěšnost v 48. týdnu			
Darunavir/ritonavir	126/202 (62,4 %)	122/207 (58,9 %)	3,4 % (-6,0 % až 12,9 %)
Lopinavir/ritonavir	39/68 (57,4 %)	37/68 (54,4 %)	2,9 % (-13,7 % až 19,6 %)
Atazanavir/ritonavir	34/61 (55,7 %)	28/51 (54,9 %)	0,8 % (-17,7 % až 19,3 %)
Fosamprenavir/ritonavir	8/14 (57,1 %)	10/18 (55,6 %)	1,6 % (-33,0 % až 36,2 %)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0 %)	5/7 (71,4 %)	-21,4 % (-73,6 % až 30,7 %)
Virologická úspěšnost v 96. týdnu			
Darunavir/ritonavir	105/202 (52,0 %)	112/207 (54,1 %)	-2,1 % (-11,8 % až 7,5 %)
Lopinavir/ritonavir	36/68 (52,9 %)	37/68 (54,4 %)	-1,5 % (-18,2 % až 15,3 %)
Atazanavir/ritonavir	33/61 (54,1 %)	23/51 (45,1 %)	9,0 % (-9,5 % až 27,5 %)
Fosamprenavir/ritonavir	7/14 (50,0 %)	11/18 (61,1 %)	-11,1 % (-45,7 % až 23,4 %)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0 %)	3/7 (42,9 %)	7,1 % (-47,1 % až 61,4 %)

a Rozdíl v poměrech a jejich 95 % intervalech spolehlivosti mezi randomizovanými léčebnými skupinami se zakládá na normální aproximaci.

Ačkoli byla tato analýza omezená malým počtem žen ve studii GS-US-183-0145, ukázala analýza podskupin podle pohlaví, že míra virologické úspěšnosti léčby u žen ve 48. a 96. týdnu (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) byla počtem nižší ve skupině léčené elvitegravirem než ve skupině léčené raltegravirem. Míra úspěšnosti léčby ve 48. týdnu byla 47,5 % (28/59) pro elvitegravir a 62,7 % (42/67) pro raltegravir (rozdíl: -12,3 % [95% CI: -30,1 % až 5,5 %]) u žen a 62,3 % (182/292) pro elvitegravir a 56,3 % (160/284) pro raltegravir (rozdíl: 5,3 % [95% CI: -2,5 % až 13,2 %]) u mužů. Míra virologické úspěšnosti léčby v 96. týdnu byla 49,0 % (23/59) pro elvitegravir a 52,2 % (35/67) pro raltegravir (rozdíl: -8,4 % [95% CI: -26,1 % až 9,2 %]) u žen a 55,1 % (161/292) pro elvitegravir a 53,2 % (151/284) pro raltegravir (rozdíl: 1,9 % [95% CI: -6,5 % až 9,6 %]) u mužů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s elvitegravirem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce HIV-1 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání elvitegraviru posíleného ritonavirem s jídlem pacientům infikovaným HIV-1 byly pozorovány maximální plazmatické koncentrace elvitegraviru za 4 hodiny po podání dávky. Průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{tau} a C_{trough} (průměr ± SD) v ustáleném stavu po podání více dávek elvitegraviru s inhibítorem proteázy posíleným ritonavirem (150 mg elvitegraviru s darunavirem nebo fosamprenavirem; 85 mg elvitegraviru s atazanavirem nebo lopinavirem) jedincům infikovaným HIV-1 byly $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,38 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ pro elvitegravir. Absolutní perorální biologická dostupnost nebyla stanovena.

V porovnání s podáváním nalačno vedlo podání posíleného elvitegraviru ve fixní kombinaci dávek 150 mg elvitegraviru/150 mg kobicistatu/200 mg emtricitabinu/245 mg tenofovir-disoproxyly spolu s lehkým jídlem (přibližně 373 kcal, 20 % tuků) nebo s tučným jídlem (přibližně 800 kcal, 50 % tuků) ke zvýšeným expozicím elvitegraviru. Hodnoty C_{max} a AUC_{tau} elvitegraviru se při podání s lehkým jídlem zvýšily o 22 % a 36 % a při podání s tučným jídlem o 56 % a 91 %.

Distribuce

Elvitegravir se z 98-99 % váže na proteiny lidské plazmy a tato vazba je nezávislá na jeho koncentraci v rozmezí od 1,0 ng/ml do 1,6 µg/ml. Průměrný poměr koncentrací v plazmě ke koncentracím v krvi byl 1,37.

Biotransformace

Elvitegravir prochází oxidačním metabolismem zprostředkovaným enzymem CYP3A (hlavní cesta) a glukuronidací zprostředkovanou enzymy UGT1A1/3 (vedlejší cesta).

Ritonavir inhibuje enzym CYP3A, čímž způsobuje podstatné zvýšení plazmatické koncentrace elvitegraviru. Podání ritonaviru jednou denně (20–200 mg) vede ke zvýšené expozici elvitegraviru po opakovaném podávání jednou denně, přičemž expozice elvitegraviru dosahuje maximálních hodnot asi při dávce 100 mg ritonaviru. Další zvýšení dávky ritonaviru nevede k dalšímu zvýšení expozice elvitegraviru. Přípravek Vitekta je indikován pro použití pouze při současném podávání s ritonavirem jako posilovací látkou.

Průměrná expozice v ustáleném stavu (AUC_{tau}) neposíleného elvitegraviru je o ~ 20 % nižší po mnohonásobném dávkování oproti jednorázové dávce, což naznačuje mírnou autoindukci jeho metabolismu. Po posílení ritonavirem (100 mg) je pozorována čistá inhibice metabolismu elvitegraviru s významně zvýšenými systémovými expozicemi (20 násobně vyšší AUC), vysokou minimální koncentrací a delším mediánem poločasu eliminace (9,5 oproti 3,5 hodin).

Po perorálním podání jedné dávky [^{14}C]elvitegraviru posíleného ritonavirem byl elvitegravir hlavní složkou v plazmě, představující přibližně 94 % a 61 % cirkulující radioaktivity za 32 a 48 hodin. Metabolity produkované aromatickou a alifatickou hydroxylací nebo glukuronidací jsou přítomny ve velmi nízkých koncentracích a nepřispívají k celkové antivirové aktivitě elvitegraviru.

Eliminace

Po perorálním podání [^{14}C]elvitegraviru posíleného ritonavirem se 94,8 % dávky vyloučilo stolicí, což je v souladu s hepatobiliární eliminací elvitegraviru, 6,7 % podané dávky se vyloučilo močí ve formě metabolitů. Medián terminálního poločasu elvitegraviru posíleného ritonavirem v plazmě je přibližně 8,7 až 13,7 hodiny.

Linearita/nelinearita

Plazmatické expozice elvitegraviru nejsou lineární a jsou nižší než úměrné dávce, pravděpodobně kvůli rozpustnosti omezené absorpci.

Starší pacienti

Farmakokinetika elvitegraviru nebyla u starších osob (nad 65 let) dosud plně vyhodnocena.

Pohlaví

U posíleného elvitegraviru nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu pohlaví.

Etnikum

U posíleného elvitegraviru nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu etnického původu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika elvitegraviru nebyla u pediatrických pacientů dosud vyhodnocena.

Poruchy funkce ledvin

Byla provedena farmakokinetická studie posíleného elvitegraviru u jedinců neinfikovaných HIV-1 se závažnou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu nižší než 30 ml/min). Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice elvitegraviru mezi jedinci se závažnou poruchou funkce ledvin a zdravými jedinci. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování přípravku Vitekta.

Poruchy funkce jater

Elvitegravir je primárně metabolizován a eliminován játry. Byla provedena farmakokinetická studie posíleného elvitegraviru u jedinců neinfikovaných HIV-1 se středně závažnou poruchou funkce jater (třída B podle Child-Pugha). Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice elvitegraviru mezi jedinci se středně závažnou poruchou funkce jater a zdravými jedinci. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Vitekta. Vliv závažné poruchy funkce jater (třída C podle Child-Pugha) na farmakokinetiku elvitegraviru nebyl studován.

Pacienti se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C

Omezené údaje z farmakokinetické analýzy pro tuto populaci (n = 56) naznačují, že souběžná infekce virem hepatitidy B nebo C nemá klinicky významný vliv na expozici posílenému elvitegraviru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Maximální dávky elvitegraviru testované ve studiích vývojové toxicity u potkanů a králíků odpovídaly přibližně 29 násobku a 0,2 násobku terapeutické expozice u člověka.

Elvitegravir vykazoval negativní výsledky v bakteriálním testu ke stanovení mutagenního potenciálu *in vitro* (Amesův test) a negativní výsledky v testu mikrojader u potkanů *in vivo* při dávkách do 2 000 mg/kg. V testu chromozomálních aberací *in vitro* vykazoval elvitegravir negativní výsledky při metabolické aktivaci; bez aktivace však byla odpověď nejednoznačná.

Dlouhodobé studie kancerogenního potenciálu po perorálním podání s elvitegravirem neodhalily žádný kancerogenní potenciál pro myši a potkany.

Léčivá látka elvitegravir přetrvává v životním prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy

Hyprolosa

Monohydrát laktózy

Magnesium-stearát

Mikrokryсталická celulóza

Natrium-lauryl-sulfát

Potah

Plavíkový lak indigokarmínu (E132)

Makrogol 3350 (E1521)

Polyvinylalkohol (částečně hydrolyzovaný) (E1203)

Mastek (E553B)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 potahovaných tablet.

Velikost balení: 1 lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/883/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. listopadu 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vitekta 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje elvitegravirum 150 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 10,9 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Zelená potahovaná tableta ve tvaru trojúhelníku o rozměrech 10,9 mm x 10,5 mm, na jedné straně tablety je vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety je vyraženo „150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vitekta, současně podávaný s inhibítorem proteázy posíleným ritonavirem a s dalšími antiretroviroty, je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých infikovaných HIV-1, bez známých mutací souvisejících s rezistencí na elvitegravir (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Přípravek Vitekta se musí podávat v kombinaci s inhibítorem proteázy posíleným ritonavirem.

Je třeba si přečíst souhrn údajů o přípravku pro současně podávaný inhibitor proteázy posílený ritonavirem.

Doporučená dávka přípravku Vitekta je jedna 85 mg tableta nebo jedna 150 mg tableta užívaná perorálně, jednou denně, s jídlem. Volba dávky přípravku Vitekta závisí na současně podávaném inhibitoru proteázy (viz tabulka 1 a body 4.4 a 4.5). Informace o použití 85 mg tablet naleznete v souhrnu údajů o přípravku Vitekta 85 mg tablety.

Přípravek Vitekta se má podávat jednou denně následujícím způsobem:

- buď ve stejnou dobu jako jednou denně podávaný inhibitor proteázy posílený ritonavirem
- nebo s první dávkou dvakrát denně podávaného inhibitoru proteázy posíleného ritonavirem.

Tabulka 1: Doporučené režimy dávkování

Dávka přípravku Vitekta	Dávka současně podávaného inhibitoru proteázy posíleného ritonavirem
85 mg jednou denně	atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg jednou denně
	lopinavir 400 mg a ritonavir 100 mg dvakrát denně
150 mg jednou denně	darunavir 600 mg a ritonavir 100 mg dvakrát denně
	fosamprenavir 700 mg a ritonavir 100 mg dvakrát denně

Nejsou k dispozici žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit používání přípravku Vitekta v jiných dávkovacích frekvencích nebo s jinými inhibitory HIV-1 proteázy, než jak je uvedeno v tabulce 1.

Vynechaná dávka

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Vitekta a uplynulo méně než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Vitekta s jídlem a vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Vitekta a uplynulo více než 18 hodin, a je téměř čas pro užití jeho další dávky, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití přípravku Vitekta, má užít další tabletu.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování u pacientů starších 65 let (viz bod 5.2).

Poruchy funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování přípravku Vitekta (viz bod 5.2).

Poruchy funkce jater

U pacientů s mírnou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně závažnou (třída B podle Child-Pugha) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Vitekta. Elvitegravir nebyl u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) studován (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost elvitegraviru u dětí ve věku od 0 do méně než 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.1). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Vitekta se má užívat perorálně, jednou denně, s jídlem (viz bod 5.2). Potahované tablety se nesmí rozkousnout ani rozdrtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s následujícími léčivými přípravky, vzhledem k možnosti ztráty virologické odpovědi a případnému rozvoji rezistence (viz bod 4.5):

- antikonvulziva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakteriální přípravky: rifampicin
- rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Použití přípravku Vitekta s jinými inhibitory proteázy HIV-1 nebo ve frekvenci dávkování jiné, než je uvedeno v tabulce 1, může vést k nedostatečným nebo zvýšeným plazmatickým hladinám elvitegraviru a/nebo současně podávaných léčivých přípravků.

Rezistence

Viry rezistentní na elvitegravir vykazují ve většině případů zkříženou rezistenci na inhibitor integrázy raltegravir (viz bod 5.1).

Elvitegravir má relativně nízkou genetickou bariéru pro rezistenci. Z tohoto důvodu, pokud je to možné, se má přípravek Vitekta podávat s plně účinným inhibitorem proteázy posíleným ritonavirem a druhým plně účinným antiretrovirotikem, aby se minimalizovala možnost selhání virologické léčby a rozvoje rezistence (viz bod 5.1).

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Elvitegravir je primárně metabolizován prostřednictvím enzymu CYP3A. Současné podávání přípravku Vitekta se silnými induktory enzymu CYP3A (včetně vazalky tečkované [*Hypericum perforatum*], rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitalu a fenytoinu) je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Současné podávání přípravku Vitekta se středně silnými induktory enzymu CYP3A (zahrnující, kromě jiného, efavirenz a bosentan) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Vzhledem k nutnosti současného podávání přípravku Vitekta s inhibitorem proteázy posíleným ritonavirem si mají předepisující lékaři přečíst souhrn údajů o přípravku současně podávaného inhibitoru proteázy a ritonaviru ohledně kontraindikovaných léčivých přípravků a jiných významných lékových interakcí, které mohou způsobit potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky nebo ztrátu terapeutického účinku a případně rozvoj rezistence.

Pro atazanavir/ritonavir a lopinavir/ritonavir bylo prokázáno, že výrazně zvyšují plazmatické koncentrace elvitegraviru (viz bod 4.5). Při použití v kombinaci s atazanavirem/ritonavirem a lopinavirem/ritonavirem se má dávka přípravku Vitekta snížit ze 150 mg jednou denně na 85 mg jednou denně (viz bod 4.2). Přečtěte si prosím souhrn údajů o přípravku Vitekta 85 mg tablety.

Současné podávání přípravku Vitekta a příbuzných léčivých látek: Přípravek Vitekta musí být používán v kombinaci s inhibitorem proteázy posíleným ritonavirem. Přípravek Vitekta se nemá používat s inhibitorem proteázy posíleným jinou látkou, protože doporučení pro dávkování takových kombinací nebyla stanovena. Posílení účinku elvitegraviru použitím jiné látky než je ritonavir může vést k suboptimálním plazmatickým koncentracím elvitegraviru a/nebo inhibitoru proteázy způsobujícím ztrátu terapeutického účinku a případně rozvoj rezistence.

Přípravek Vitekta se nemá používat v kombinaci s přípravky obsahujícími elvitegravir ani s látkami posilujícími farmakokinetické vlastnosti jinými než je ritonavir.

Požadavky na antikoncepci

Pacientky ve fertilním věku mají používat buď hormonální antikoncepci obsahující nejméně 30 µg etinylestradiolu a norgestimát jako progestagen, nebo alternativní spolehlivou metodu antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6). Současné podávání elvitegraviru s perorálními antikoncepčními přípravky, které obsahují progestageny jiné než je norgestimát, nebylo studováno, a proto je třeba se mu vyhnout.

Pacientky užívající estrogeny jako hormonální substituční léčbu mají být klinicky sledovány ohledně známek nedostatku estrogenů (viz bod 4.5).

Oportunní infekce

U pacientů, kterým je podáván přípravek Vitekta nebo kteří podstupují jinou antiretrovirovou terapii, se mohou i nadále vyvíjet oportunní infekce nebo mohou nastat jiné komplikace HIV infekce. Proto mají být pod klinickým dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů trpících nemocemi souvisejícími s HIV.

Pacienti souběžně infikováni HIV a virem hepatitidy B nebo C

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

Lékaři mají vzít v úvahu současné pokyny pro optimální léčbu HIV infekce u pacientů souběžně infikovaných HIV a virem hepatitidy B (HBV).

Onemocnění jater

Elvitegravir nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha). U pacientů s mírnou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně závažnou (třída B podle Child-Pugha) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Vitekta (viz body 4.2 a 5.2).

U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater a tyto pacienty je třeba kontrolovat v souladu se standardní praxí. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo vysazení léčby.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Pomocné látky

Přípravek Vitekta obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by proto tento léčivý přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Interakce s induktory enzymu CYP3A

Elvitegravir je primárně metabolizován prostřednictvím enzymu CYP3A (viz bod 5.2). Očekává se, že léčivé přípravky, které jsou silnými (způsobující > 5 násobné zvýšení clearance substrátu) nebo středně silnými (způsobují 2-5 násobné zvýšení clearance substrátu) induktory enzymu CYP3A, způsobí snížení plazmatických koncentrací elvitegraviru.

Kontraindikace současného používání

Současné podávání přípravku Vitekta s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory enzymu CYP3A je kontraindikováno, protože očekávané snížení plazmatických koncentrací elvitegraviru může vést ke ztrátě terapeutického účinku a případně k rozvoji rezistence na elvitegravir (viz bod 4.3).

Současné používání se nedoporučuje

Současné podávání přípravku Vitekta s léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktory enzymu CYP3A (zahrnující, kromě jiného, efavirenz a bosentan) se nedoporučuje, protože očekávané snížení plazmatických koncentrací elvitegraviru může vést ke ztrátě terapeutického účinku a případně k rozvoji rezistence na elvitegravir (viz bod 4.4).

Interakce vyžadující úpravu dávkování přípravku Vitekta

Elvitegravir prochází oxidačním metabolismem zprostředkovaným enzymem CYP3A (hlavní cesta) a glukuronidací zprostředkovanou enzymy UGT1A1/3 (vedlejší cesta). Současné podání přípravku Vitekta s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory enzymů UGT1A1/3, může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací elvitegraviru a může být nutná úprava dávkování. Pro atazanavir/ritonavir a lopinavir/ritonavir (silné inhibitory enzymů UGT1A1/3) bylo například prokázáno, že výrazně zvyšují plazmatické koncentrace elvitegraviru (viz tabulka 2). Proto při použití v kombinaci s atazanavirem/ritonavirem a lopinavirem/ritonavirem se má dávka přípravku Vitekta snížit ze 150 mg jednou denně na 85 mg jednou denně (viz body 4.2 a 4.4). Přečtěte si prosím souhrn údajů o přípravku pro přípravek Vitekta 85 mg tablety.

Další interakce

Elvitegravir je mírný induktor a může indukovat enzym CYP2C9 a/nebo indukovatelné enzymy UGT. Jako taký může elvitegravir snižovat plazmatické koncentrace substrátů enzymů CYP2C9 (jako je warfarin) nebo UGT (jako je etinylestradiol). Kromě toho *in vitro* studie prokázaly, že elvitegravir je slabým až mírným induktorem enzymů CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A. Elvitegravir může být také slabým až mírným induktorem enzymů CYP2B6 a CYP2C8, jelikož tyto enzymy jsou regulovány podobným způsobem jako CYP2C9 a CYP3A. Klinické údaje však neprokázaly žádné klinicky významné změny v expozici metadonu (který je primárně metabolizován prostřednictvím enzymů CYP2B6 a CYP2C19) po současném podání s posíleným elvitegravirem oproti podání metadonu samotného (viz tabulka 2).

Elvitegravir je substrátem enzymů OATP1B1 a OATP1B3 a inhibitorem enzymu OATP1B3 *in vitro*. Význam těchto interakcí *in vivo* není jasný.

Interakce mezi elvitegravirem a možnými současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 2 níže (nárůst je označen “↑”, snížení “↓”, beze změny “↔”). Tyto interakce jsou založeny buď na studiích lékových interakcí nebo se jedná o předpokládané interakce na základě očekávané velikosti interakce a potenciálu vzniku závažných nežádoucích účinků nebo ztrátě terapeutického účinku.

V interakčních studiích byl účinek přípravku Vitekta stanoven srovnáním farmakokinetiky posíleného elvitegraviru (použitím ritonaviru nebo kobicistatu jako farmakokinetické posilovací látky) bez nebo za přítomnosti současně podávaného léčivého přípravku. Nebyly studovány interakce s neposíleným elvitegravirem. Kromě případů uvedených v tabulce 2 byla dávka posíleného elvitegraviru nebo současně podávaného léčivého přípravku stejná při podávání samostatně nebo v kombinaci. Farmakokinetické parametry inhibitorů proteáz uvedené v tabulce 2 byly vyhodnoceny za přítomnosti ritonaviru.

Ačkoli se nemusí vyskytovat žádné skutečné nebo předpovídané interakce mezi léčivými přípravky a elvitegravirem, můžou existovat interakce mezi léčivým přípravkem a ritonavirem a/nebo inhibitorem proteázy podávanými současně s elvitegravirem. Lékař předpisující tento léčivý přípravek si má vždy přečíst souhrn údajů o přípravku pro ritonavir nebo inhibitor proteázy.

Tabulka 2: Interakce mezi elvitegravirem a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání elvitegravirem posíleným ritonavirem
ANTIRETROVIROTIKA		
Inhibitory HIV proteázy		
Atazanavir (300 mg jednou denně) Elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Pro atazanavir/ritonavir bylo prokázáno, že zvyšuje plazmatickou koncentraci elvitegraviru. Elvitegravir: AUC: ↑ 100 % C _{max} : ↑ 85 % C _{min} : ↑ 188 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35 %	Při použití v kombinaci s atazanavirem má být dávka přípravku Vitekta 85 mg jednou denně. Při použití v kombinaci s přípravkem Vitekta je doporučená dávka atazanaviru 300 mg s ritonavirem 100 mg jednou denně. Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování pro současné podávání s jinými dávkami atazanaviru (viz bod 4.2).
Atazanavir (300 mg jednou denně) Elvitegravir (85 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↑ 38 %* Atazanavir: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** * v porovnání s elvitegravirem/ritonavirem 150/100 mg jednou denně. ** v porovnání s atazanavirem/ritonavirem 300/100 mg jednou denně.	
Darunavir (600 mg dvakrát denně) Elvitegravir (125 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg dvakrát denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17 %	Při použití v kombinaci s darunavirem má být dávka přípravku Vitekta 150 mg jednou denně. Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování pro současné podávání s jinými dávkami darunaviru (viz bod 4.2).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s elvitegravirem posíleným ritonavirem
Fosamprenavir (700 mg dvakrát denně) Elvitegravir (125 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg dvakrát denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při použití v kombinaci s fosamprenavirem má být dávka přípravku Vitekta 150 mg jednou denně. Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování pro současné podávání s jinými dávkami fosamprenaviru (viz bod 4.2)
Lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrát denně) Elvitegravir (125 mg jednou denně)	Pro lopinavir/ritonavir bylo prokázáno, že zvyšuje plazmatickou koncentraci elvitegraviru Elvitegravir: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 52 % C _{min} : ↑ 138 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 %	Při použití v kombinaci lopinavirem/ritonavirem má být dávka přípravku Vitekta 85 mg jednou denně. Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování pro současné podávání s jinými dávkami lopinaviru/ritonaviru (viz bod 4.2)
Tipranavir (500 mg dvakrát denně) Elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (200 mg dvakrát denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tipranavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11 %	Vzhledem k nedostatečným klinickým údajům se kombinace elvitegraviru s tipranavirem nedoporučuje (viz bod 4.2).
NRTI		
Didanosin (400 mg jednou denně) Elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Didanosin: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 16 %	Jelikož je didanosin podáván nalačno, má se podávat nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po přípravku Vitekta (který je podáván s jídlem). Je doporučeno klinické sledování.
Zidovudin (500 mg dvakrát denně) Elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zidovudin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta se zidovudinem není nutná žádná úprava dávkování.
Stavudin (40 mg jednou denně) Elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Stavudin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta se stavudinem není nutná žádná úprava dávkování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s elvitegravirem posíleným ritonavirem
Abakavir (600 mg jednou denně) Elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abakavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta s abakavirem není nutná žádná úprava dávkování.
Tenofovir-disoproxyl-fumarát (300 mg jednou denně) Emtricitabin (200 mg)/elvitegravir (200 mg jednou denně) Ritonavir (50 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta s tenofovir-disoproxyl-fumarátem nebo emtricitabinem není nutná žádná úprava dávkování.
NNRTI		
Efavirenz	Nebyly studovány interakce s elvitegravirem. Při současném podávání efavirenzu a elvitegraviru se očekává snížení plazmatických koncentrací elvitegraviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a případnému rozvoji rezistence.	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4)
Etravirin (200 mg dvakrát denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Etravirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta s etravirinem není nutná žádná úprava dávkování.
Nevirapin	Nebyly studovány interakce s elvitegravirem. Při současném podávání nevirapinu a elvitegraviru se očekává snížení plazmatických koncentrací elvitegraviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a případnému rozvoji rezistence.	Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4)
Rilpivirin	Nebyly studovány interakce s elvitegravirem.	Při současném podávání elvitegraviru s rilpivirinem se neočekávají změny plazmatických koncentrací elvitegraviru, proto není nutná žádná úprava dávkování přípravku Vitekta.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s elvitegravirem posíleným ritonavirem
CCR5 antagonisté		
Maravirok (150 mg dvakrát denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Maravirok [§] : AUC: ↑ 186 % C _{max} : ↑ 115 % C _{min} : ↑ 323 %	Při současném podávání přípravku Vitekta s maravirokiem není nutná žádná úprava dávkování. [§] Vzhledem k inhibici enzymu CYP3A ritonavirem je expozice maraviroku významně zvýšená.
ANTACIDA		
Antacidová suspenze obsahující hořčík/hliník (20 ml jedna dávka) Elvitegravir (50 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir (antacidová suspenze podaná ± 4 hodiny od podání elvitegraviru): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir (současné podávání antacida): AUC: ↓ 45 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 41 %	Při podávání spolu s antacidou jsou plazmatické koncentrace elvitegraviru sníženy v důsledku lokální tvorby komplexů v gastrointestinálním traktu, nikoli změn žaludečního pH. Doporučuje se odstup alespoň 4 hodiny mezi podáním přípravku Vitekta a antacida.
POTRAVINOVÉ DOPLŇKY		
Multivitaminové doplňky	Nebyly studovány interakce s elvitegravirem.	Protože při současném podávání s multivitaminovými doplňky nelze vyloučit účinek tvorby kationtových komplexů elvitegraviru, doporučuje se mezi podáním přípravku Vitekta a multivitaminových doplňků odstup alespoň 4 hodiny.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Metadon (80-120 mg jednou denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Kobicistat (150 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta s metadonem není nutná žádná úprava dávkování.
Buprenorfin/naloxon (6/4 mg až 24/6 mg denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Kobicistat (150 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↑ 12 % C _{min} : ↑ 66 % Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Při současném podávání přípravku Vitekta s buprenorfinem/naloxonem není nutná žádná úprava dávkování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s elvitegravirem posíleným ritonavirem
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketokonazol (200 mg dvakrát denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67 % ↑ Ketokonazol [§]	Při současném podávání s ketokonazolem není nutná žádná úprava dávkování přípravku Vitekta. [§] Vzhledem k inhibici enzymu CYP3A ritonavirem je expozice ketokonazolu zvýšená.
Antimykobakteriální přípravky		
Rifabutin (150 mg jednou každý druhý den) Elvitegravir (300 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně).	Elvitegravir: AUC: ↔ [*] C _{max} : ↔ [*] C _{min} : ↔ [*] Rifabutin: AUC: ↔ ^{**} C _{max} : ↔ ^{**} C _{min} : ↔ ^{**}	Současné podávání přípravku Vitekta a rifabutinu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace potřebná, je doporučená dávka rifabutinu 150 mg 3 krát týdně v určité dny (například pondělí-středa-pátek).
	25-O-desacetyl-rifabutin: [§] AUC: ↑ 851 % ^{**} C _{max} : ↑ 440 % ^{**} C _{min} : ↑ 1 836 % ^{**} [*] v porovnání s elvitegravirem/ritonavirem 300/100 mg jednou denně. ^{**} v porovnání s rifabutinem 300 mg jednou denně. Celková antimykobakteriální aktivita byla zvýšena o 50 %.	Při současném podávání s rifabutinem ve snížené dávce není nutná žádná úprava dávky přípravku Vitekta. Další snižování dávek rifabutinu nebylo studováno. Je třeba mít na paměti, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí vést k optimální expozici rifabutinu, což může mít za následek riziko rezistence na rifamycin a selhání léčby. [§] Vzhledem k inhibici enzymu CYP3A ritonavirem je expozice 25-O-desacetyl-rifabutinu zvýšená.
ANTIKOAGULANTY		
Warfarin	Nbyly studovány interakce s elvitegravirem. Koncentrace warfarinu mohou být ovlivněny při současném podávání s elvitegravirem.	Při současném podávání s přípravkem Vitekta se doporučuje sledování hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (<i>international normalised ratio</i> , INR). INR má být dále sledován během prvních týdnů po ukončení léčby přípravkem Vitekta.
ANTAGONISTÉ H₂ RECEPTORŮ		
Famotidin (40 mg jednou denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Kobicistat (150 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání s famotidinem není nutná žádná úprava dávkování přípravku Vitekta.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Rosuvastatin (10 mg jedna dávka) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Kobicistat (150 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C _{max} : ↑ 89 % C _{min} : ↑ 43 %	Při současném podávání s rosuvastatinem není nutná žádná úprava dávkování přípravku Vitekta.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Střední procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s elvitegravirem posíleným ritonavirem
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	Nebyly studovány interakce s elvitegravirem. Při současném podávání s elvitegravirem se neočekávají změny koncentrací substrátů organických aniontů přepravujících polypeptidy (OATP). Při současném podávání OATP substrátů/inhibitorů se neočekávají změny plazmatických koncentrací elvitegraviru.	Při současném podávání s atorvastatinem, fluvastatinem, pitavastatinem nebo pravastatinem není nutná žádná úprava dávkování přípravku Vitekta.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Norgestimát (0,180/0,215 mg jednou denně) Etinylestradiol (0,025 mg jednou denně) Elvitegravir (150 mg jednou denně) Kobicistat (150 mg jednou denně) ¹	Norgestimát: AUC: ↑ 126 % C _{max} : ↑ 108 % C _{min} : ↑ 167 % Etinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta a hormonálního antikoncepčního přípravku je nutná zvýšená opatrnost. Hormonální antikoncepční přípravek má obsahovat nejméně 30 µg etinylestradiolu a norgestimát jako progestagen nebo pacientky musí používat alternativní spolehlivou metodu antikoncepce (viz body 4.4 a 4.6). Dlouhodobé účinky značného zvýšení expozice progesteronu nejsou známy. Současné podávání elvitegraviru s perorálními antikoncepčními přípravky, které obsahují progestageny jiné než je norgestimát, nebylo studováno, a proto je třeba se mu vyhnout.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol (40 mg jednou denně) Elvitegravir (50 mg jednou denně) Ritonavir (100 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání přípravku Vitekta s omeprazolem není nutná žádná úprava dávkování.

¹ Tato studie byla provedena pomocí kombinované tablety obsahující fixní kombinaci dávek elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxylu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Používání přípravku Vitekta musí být prováděno používáním účinné antikoncepce (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Klinické údaje o podávání elvitegraviru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky elvitegraviru. Maximální expozice hodnocené u králíků však nebyly vyšší než terapeuticky dosažené expozice (viz bod 5.3).

Přípravek Vitekta lze použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu elvitegravirem.

Kojení

Není známo, zda se elvitegravir/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanů prokázaly vylučování elvitegraviru do mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Proto se přípravek Vitekta během kojení nemá podávat.

Aby se zabránilo přenosu infekce HIV na kojence, doporučuje se, aby ženy infikované HIV za žádných okolností nekojily své děti.

Fertilita

O účincích elvitegraviru na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky elvitegraviru na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky elvitegraviru na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Vyhodnocení nežádoucích účinků je založeno na údajích z kontrolované klinické studie (GS-US-183-0145), ve které dostávalo 712 dospělých infikovaných HIV-1, kteří již byli léčeni antiretroviroty, elvitegravir (n = 354) nebo raltegravir (n = 358), oba podávané spolu se základním režimem skládajícím se z plně aktivního inhibitoru proteázy posíleného ritonavirem a z dalších antiretrovirotik. Z těchto 712 pacientů bylo léčeno 543 pacientů (269 elvitegravirem a 274 raltegravirem) minimálně 48 týdnů a 439 pacientů (224 elvitegravirem a 215 raltegravirem) minimálně 96 týdnů.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky elvitegraviru byly průjem (7,1 %) a nauzea (4,0 %) (viz tabulka 3).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky elvitegraviru na základě zkušeností z klinických studií jsou uvedeny níže v tabulce 3 podle orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabulka 3: Tabulkový přehled nežádoucích účinků elvitegraviru na základě zkušeností po dobu 96 týdnů z klinické studie GS-US-183-0145

Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Méně časté	sebevražedné myšlenky a pokusy (u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění), deprese, nespavost
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Časté	bolest hlavy
Méně časté	závratě, parestézie, somnolence, dysgeusie
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Časté	bolest břicha, průjem, zvracení, nauzea
Méně časté	dyspepsie, abdominální distenze, flatulence
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté	vyrážka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Časté	únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Průjem

Ve studii GS-US-183-0145 byl hlášen průjem jako nežádoucí účinek u 7,1 % pacientů ve skupině s elvitegravirem a u 5,3 % pacientů ve skupině s raltegravirem. U těchto pacientů byl průjem mírný až středně závažný a nevedl k vysazení testovaného léku.

Pediatrická populace

Pro děti mladší 18 let neexistují žádné údaje o bezpečnosti. Podávání přípravku Vitekta této populaci se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. Léčba předávkování elvitegravirem spočívá v obecných podpůrných opatřeních, včetně sledování životních funkcí, stejně jako sledování klinického stavu pacienta.

Na předávkování elvitegravirem neexistuje žádný specifický protilék. Jelikož se elvitegravir vysoce váže na plazmatické proteiny, je nepravděpodobné, že by jej bylo možné ve významné míře odstranit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum pro systémové použití; jiná antivirotika ATC kód: J05AX11

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Elvitegravir je inhibitor HIV-1 integrázy (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). Integráza je enzym kódovaný HIV-1, který je nezbytný pro virovou replikaci. Inhibice integrázy brání integraci DNA HIV-1 do genomové DNA hostitele, čímž zabraňuje tvorbě proviru HIV-1 a šíření virové infekce.

Elvitegravir neinhibuje lidské topoizomerázy I nebo II.

Antivirová aktivita *in vitro*

Antivirová aktivita elvitegraviru vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buňkách, monocitech/makrofágových buňkách a lymfocytech periferní krve. Hodnoty 50 % účinné koncentrace (EC_{50}) byly v rozmezí 0,02 až 1,7 nM. Elvitegravir vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči kmenům HIV-1 A, B, C, D, E, F, G a O (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,1 až 1,3 nM) a aktivitu vůči HIV-2 (EC_{50} byla 0,53 nM). *In-vitro* antivirová aktivita elvitegraviru v kombinaci s antiretroviroty ze třídy nukleo(t)sidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI), nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI), inhibitorů proteázy (PI), inhibitorů integrázy, inhibitorů fuze nebo antagonistů koreceptoru CCR5 neprokázala žádný antagonismus.

U elvitegraviru nebyla *in vitro* prokázána inhibice replikace HBV ani HCV.

Rezistence

V buněčné kultuře

V buněčné kultuře došlo k selekci izolátů HIV-1 se sníženou citlivostí na elvitegravir. Fenotypová rezistence na elvitegravir byla nejčastěji spojena s primárními substitucemi integrázy T66I, E92Q a Q148R. Mezi další substituce integrázy, jejichž selekce byla pozorována v buněčné kultuře, patřily H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q a R263K.

Zkřížená rezistence

Viry rezistentní na elvitegravir vykazují různé stupně zkřížené rezistence na inhibitor integrázy raltegravir v závislosti na typu a množství substitucí. Viry exprimující substituce T66I/A si udržují citlivost na raltegravir, zatímco ostatní typy substitucí souvisejících s elvitegravirem souvisí se sníženou citlivostí na raltegravir. S výjimkou Y143C/R/H, souvisí HIV-1 s primárními substitucemi souvisejícími s raltegravirem T66K, Q148H/K/R nebo N155H v integráze se sníženou citlivostí na elvitegravir.

Pacienti, kteří již byli léčeni

V analýze HIV-1 izolátů od pacientů, u kterých selhala léčba ve studii GS-US-183-0145 do 96. týdne, byl pozorován rozvoj jedné nebo více primárních substitucí souvisejících s rezistencí na elvitegravir u 23 z 86 pacientů s hodnotitelnými údaji o genotypu z párových výchozích izolátů a izolátů získaných po selhání léčby elvitegravirem (23/35 pacientů léčených elvitegravirem, 6,6 %). K podobné míře rozvoje rezistence na raltegravir došlo u HIV-1 pacientů léčených raltegravirem (26/351 pacientů léčených raltegravirem, 7,4 %). Nejčastější substituce integrázy, které se objevily u HIV-1 izolátů pacientů léčených elvitegravirem, byly T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) a N155H (n = 2). V analýze fenotypů HIV-1 izolátů s rezistenčními substitucemi pacientů léčených elvitegravirem mělo 14/20 (70 %) pacientů sníženou citlivost na elvitegravir a 12/20 (60 %) mělo sníženou citlivost na raltegravir.

Klinické zkušenosti

U dříve léčených pacientů s HIV-1 infekcí

Vyhodnocení účinnosti elvitegraviru je založeno hlavně na analýzách jedné randomizované, dvojité zaslepené, aktivně kontrolované studie GS-US-183-0145 trvající 96 týdnů u pacientů infikovaných HIV-1, kteří již byli léčeni (n=702).

Ve studii GS-US-183-0145 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 na podávání elvitegraviru (elvitegravir 150 mg nebo 85 mg) jednou denně nebo raltegraviru 400 mg dvakrát denně, oba podávané se základním režimem obsahujícím plně aktivní inhibitor proteázy posílený ritonavirem (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir nebo tipranavir) a ještě druhou látku. Základní režim byl zvolen zkoušejícím na základě genotypového/fenotypového testování rezistence a předchozí antiretrovirové léčby. Randomizace byla stratifikována podle hladiny HIV-1 RNA při screeningu ($\leq 100\,000$ kopií/ml nebo $> 100\,000$ kopií/ml) a třídy druhé látky (NRTI nebo jiné třídy). Virologická odpověď byla hodnocena v obou léčebných skupinách. Virologická odpověď byla definována jako dosažení neměřitelné virové nálože (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml).

Výchozí charakteristiky a výsledky léčby za 96 týdnů ve studii GS-US-183-0145 jsou uvedeny v tabulkách 4 a 5.

Tabulka 4: Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří již byli dříve léčeni antiretroviroty, ve studii GS-US-183-0145

	Elvitegravir + základní léčebný režim n = 351	Raltegravir + základní léčebný režim n = 351
Demografické charakteristiky		
Průměrný věk, let (min-max)	44 (20-78)	45 (19-74)
Pohlaví		
Muži	83,2 %	80,9 %
Ženy	16,8 %	19,1 %
Etnikum		
Běloch	60,1 %	64,4 %
Černoch/Afroameričan	35,6 %	32,2 %
Asiat	2,6 %	1,1 %
Jiné	1,7 %	2,0 %
Výchozí charakteristiky onemocnění		
Medián výchozí hodnoty HIV-1 RNA (rozmezí) log ₁₀ kopií/ml v plazmě	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Procento jedinců s virovou náloží >100 000 kopií/ml	25,6	25,6
Medián výchozího počtu buněk CD4 ⁺ (rozmezí), buňky/mm ³	227,0 (2,0-1 371,0)	215,0 (1,0-1 497,0)
Procento jedinců s počtem buněk CD4 ⁺ ≤200 buněk/mm ³	44,4	44,9
Skóre výchozí genotypové citlivosti ^a		
0	1 %	<1 %
1	14 %	15 %
2	81 %	83 %
3	3 %	2 %

^a Skóre genotypové citlivosti je vypočítáno součtem hodnot citlivosti na lék (1 = citlivý; 0 = snížená citlivost) všech léků základního léčebného režimu.

Tabulka 5: Virologické výsledky randomizované léčby ze studie GS-US-183-0145 ve 48. týdnu a 96. Týdnu (snapshot analýza) ^a

	Týden 48		Týden 96	
	Elvitegravir + základní léčebný režim n = 351	Raltegravir + základní léčebný režim n = 351	Elvitegravir + základní léčebný režim n = 351	Raltegravir + základní léčebný režim n = 351
Virologická úspěšnost HIV-1 RNA <50 kopií/ml	60 %	58 %	52 %	53 %
Rozdíl mezi léčbami	2,2 % (95 % CI = -5,0 %, 9,3 %)		-0,5 % (95 % CI = -7,9 %, 6,8 %)	
Virologické selhání^b	33 %	32 %	36 %	31 %
Žádné virologické údaje v období 48. týdne nebo 96. týdne	7 %	11 %	12 %	16 %
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí ^c	2 %	5 %	3 %	7 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA <50 kopií/ml ^d	4 %	5 %	8 %	9 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	1 %	1 %	1 %	1 %

a Období 48. týdne je doba od 309. do 364. dne (včetně), období 96. týdne je doba od 645. do 700. dne (včetně)

b Zahrnuje jedince, kteří vykazovali v období 48. týdne nebo v období 96. týdne ≥ 50 kopií/ml, jedince, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, jedince, kteří měli virovou nálož ≥ 50 kopií/ml v době změny základního léčebného režimu, jedince, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.

c Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.

d Zahrnuje jedince, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodů nedovolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

Elvitegravir byl v dosažení koncentrace HIV-1 RNA < 50 kopií/ml srovnatelný s raltegravirem.

Mezi jedinci se skóre genotypové citlivosti ≤ 1 mělo ve 48. týdnu koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml 76 % jedinců ve skupině s elvitegravirem a 69 % jedinců ve skupině s raltegravirem.

U jedinců se skóre genotypové citlivosti > 1 mělo ve 48. týdnu koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml 57 % jedinců ve skupině s elvitegravirem a 56 % jedinců ve skupině s raltegravirem.

Ve studii GS-US-183-0145 v 96. týdnu průměrně vzrostl počet buněk CD4⁺ ve srovnání s výchozí hodnotou o 205 buněk/mm³ u pacientů léčených elvitegravirem a o 198 buněk/mm³ u pacientů užívajících raltegravir.

ve studii GS-US-183-0145 prokázala analýza podskupin podle současně podávaného inhibitoru proteázy podobnou míru virologické úspěšnosti léčby pro elvitegravir a raltegravir v rámci každé podskupiny inhibitoru proteázy ve 48. a 96. týdnu (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) (tabulka 6).

Tabulka 6: Virologická úspěšnost léčby podle současně podávaného inhibitoru proteázy ve studii GS-US-183-0145 ve 48. a 96. Týdnu (*snapshot* analýza)

			Elvitegravir ve srovnání s raltegravirem
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, n/N (%)	Elvitegravir (N = 351)	Raltegravir (N = 351)	Rozdíl v procentech (95 % CI)^a
Virologická úspěšnost v 48. týdnu			
Darunavir/ritonavir	126/202 (62,4 %)	122/207 (58,9 %)	3,4 % (-6,0 % až 12,9 %)
Lopinavir/ritonavir	39/68 (57,4 %)	37/68 (54,4 %)	2,9 % (-13,7 % až 19,6 %)
Atazanavir/ritonavir	34/61 (55,7 %)	28/51 (54,9 %)	0,8 % (-17,7 % až 19,3 %)
Fosamprenavir/ritonavir	8/14 (57,1 %)	10/18 (55,6 %)	1,6 % (-33,0 % až 36,2 %)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0 %)	5/7 (71,4 %)	-21,4 % (-73,6 % až 30,7 %)
Virologická úspěšnost v 96. týdnu			
Darunavir/ritonavir	105/202 (52,0 %)	112/207 (54,1 %)	-2,1 % (-11,8 % až 7,5 %)
Lopinavir/ritonavir	36/68 (52,9 %)	37/68 (54,4 %)	-1,5 % (-18,2 % až 15,3 %)
Atazanavir/ritonavir	33/61 (54,1 %)	23/51 (45,1 %)	9,0 % (-9,5 % až 27,5 %)
Fosamprenavir/ritonavir	7/14 (50,0 %)	11/18 (61,1 %)	-11,1 % (-45,7 % až 23,4 %)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0 %)	3/7 (42,9 %)	7,1 % (-47,1 % až 61,4 %)

a Rozdíl v poměrech a jejich 95 % intervalech spolehlivosti mezi randomizovanými léčebnými skupinami se zakládá na normální aproximaci.

Ačkoli byla tato analýza omezená malým počtem žen ve studii GS-US-183-0145, ukázala analýza podskupin podle pohlaví, že míra virologické úspěšnosti léčby u žen ve 48. a 96. týdnu (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) byla počtem nižší ve skupině léčené elvitegravirem než ve skupině léčené raltegravirem. Míra úspěšnosti léčby ve 48. týdnu byla 47,5 % (28/59) pro elvitegravir a 62,7 % (42/67) pro raltegravir (rozdíl: -12,3 % [95% CI: -30,1 % až 5,5 %]) u žen a 62,3 % (182/292) pro elvitegravir a 56,3 % (160/284) pro raltegravir (rozdíl: 5,3 % [95% CI: -2,5 % až 13,2 %]) u mužů. Míra virologické úspěšnosti léčby v 96. týdnu byla 49,0 % (23/59) pro elvitegravir a 52,2 % (35/67) pro raltegravir (rozdíl: -8,4 % [95% CI: -26,1 % až 9,2 %]) u žen a 55,1 % (161/292) pro elvitegravir a 53,2 % (151/284) pro raltegravir (rozdíl: 1,9 % [95% CI: -6,5 % až 9,6 %]) u mužů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s elvitegravirem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce HIV-1 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání elvitegraviru posíleného ritonavirem s jídlem pacientům infikovaným HIV-1 byly pozorovány maximální plazmatické koncentrace elvitegraviru za 4 hodiny po podání dávky. Průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{tau} a C_{trough} (průměr ± SD) v ustáleném stavu po podání více dávek elvitegraviru s inhibítorem proteázy posíleným ritonavirem (150 mg elvitegraviru s darunavirem nebo fosamprenavirem; 85 mg elvitegraviru s atazanavirem nebo lopinavirem) jedincům infikovaným HIV-1 byly $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,38 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ pro elvitegravir. Absolutní perorální biologická dostupnost nebyla stanovena.

V porovnání s podáváním nalačno vedlo podání posíleného elvitegraviru ve fixní kombinaci dávek 150 mg elvitegraviru/150 mg kobicistatu/200 mg emtricitabinu/245 mg tenofovir-disoproxyly spolu s lehkým jídlem (přibližně 373 kcal, 20 % tuků) nebo s tučným jídlem (přibližně 800 kcal, 50 % tuků) ke zvýšeným expozicím elvitegraviru. Hodnoty C_{max} a AUC_{tau} elvitegraviru se při podání s lehkým jídlem zvýšily o 22 % a 36 % a při podání s tučným jídlem o 56 % a 91 %.

Distribuce

Elvitegravir se z 98-99 % váže na proteiny lidské plazmy a tato vazba je nezávislá na jeho koncentraci v rozmezí od 1,0 ng/ml do 1,6 µg/ml. Průměrný poměr koncentrací v plazmě ke koncentracím v krvi byl 1,37.

Biotransformace

Elvitegravir prochází oxidačním metabolismem zprostředkovaným enzymem CYP3A (hlavní cesta) a glukuronidací zprostředkovanou enzymy UGT1A1/3 (vedlejší cesta).

Ritonavir inhibuje enzym CYP3A, čímž způsobuje podstatné zvýšení plazmatické koncentrace elvitegraviru. Podání ritonaviru jednou denně (20–200 mg) vede ke zvýšené expozici elvitegraviru po opakovaném podávání jednou denně, přičemž expozice elvitegraviru dosahuje maximálních hodnot asi při dávce 100 mg ritonaviru. Další zvýšení dávky ritonaviru nevede k dalšímu zvýšení expozice elvitegraviru. Přípravek Vitekta je indikován pro použití pouze při současném podávání s ritonavirem jako posilovací látkou.

Průměrná expozice v ustáleném stavu (AUC_{tau}) neposíleného elvitegraviru je o ~ 20 % nižší po mnohonásobném dávkování oproti jednorázové dávce, což naznačuje mírnou autoindukci jeho metabolismu. Po posílení ritonavirem (100 mg) je pozorována čistá inhibice metabolismu elvitegraviru s významně zvýšenými systémovými expozicemi (20 násobně vyšší AUC), vysokou minimální koncentrací a delším mediánem poločasu eliminace (9,5 oproti 3,5 hodin).

Po perorálním podání jedné dávky [^{14}C]elvitegraviru posíleného ritonavirem byl elvitegravir hlavní složkou v plazmě, představující přibližně 94 % a 61 % cirkulující radioaktivity za 32 a 48 hodin. Metabolity produkované aromatickou a alifatickou hydroxylací nebo glukuronidací jsou přítomny ve velmi nízkých koncentracích a nepřispívají k celkové antivirové aktivitě elvitegraviru.

Eliminace

Po perorálním podání [^{14}C]elvitegraviru posíleného ritonavirem se 94,8 % dávky vyloučilo stolicí, což je v souladu s hepatobiliární eliminací elvitegraviru, 6,7 % podané dávky se vyloučilo močí ve formě metabolitů. Medián terminálního poločasu elvitegraviru posíleného ritonavirem v plazmě je přibližně 8,7 až 13,7 hodiny.

Linearita/nelinearita

Plazmatické expozice elvitegraviru nejsou lineární a jsou nižší než úměrné dávce, pravděpodobně kvůli rozpustnosti omezené absorpci.

Starší pacienti

Farmakokinetika elvitegraviru nebyla u starších osob (nad 65 let) dosud plně vyhodnocena.

Pohlaví

U posíleného elvitegraviru nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu pohlaví.

Etnikum

U posíleného elvitegraviru nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu etnického původu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika elvitegraviru nebyla u pediatrických pacientů dosud vyhodnocena.

Poruchy funkce ledvin

Byla provedena farmakokinetická studie posíleného elvitegraviru u jedinců neinfikovaných HIV-1 se závažnou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu nižší než 30 ml/min). Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice elvitegraviru mezi jedinci se závažnou poruchou funkce ledvin a zdravými jedinci. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování přípravku Vitekta.

Poruchy funkce jater

Elvitegravir je primárně metabolizován a eliminován játry. Byla provedena farmakokinetická studie posíleného elvitegraviru u jedinců neinfikovaných HIV-1 se středně závažnou poruchou funkce jater (třída B podle Child-Pugha). Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice elvitegraviru mezi jedinci se středně závažnou poruchou funkce jater a zdravými jedinci. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Vitekta. Vliv závažné poruchy funkce jater (třída C podle Child-Pugha) na farmakokinetiku elvitegraviru nebyl studován.

Pacienti se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C

Omezené údaje z farmakokinetické analýzy pro tuto populaci (n = 56) naznačují, že souběžná infekce virem hepatitidy B nebo C nemá klinicky významný vliv na expozici posílenému elvitegraviru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Maximální dávky elvitegraviru testované ve studiích vývojové toxicity u potkanů a králíků odpovídaly přibližně 29 násobku a 0,2 násobku terapeutické expozice u člověka.

Elvitegravir vykazoval negativní výsledky v bakteriálním testu ke stanovení mutagenního potenciálu *in vitro* (Amesův test) a negativní výsledky v testu mikrojader u potkanů *in vivo* při dávkách do 2 000 mg/kg. V testu chromozomálních aberací *in vitro* vykazoval elvitegravir negativní výsledky při metabolické aktivaci; bez aktivace však byla odpověď nejednoznačná.

Dlouhodobé studie kancerogenního potenciálu po perorálním podání s elvitegravirem neodhalily žádný kancerogenní potenciál pro myši a potkany.

Léčivá látka elvitegravir přetrvává v životním prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy

Hyprolosa

Monohydrát laktózy

Magnesium-stearát

Mikrokryсталická celulóza

Natrium-lauryl-sulfát

Potah

Plavíkový lak indigokarmínu (E132)

Makrogol 3350 (E1521)

Polyvinylalkohol (částečně hydrolyzovaný) (E1203)

Mastek (E553B)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 potahovaných tablet.

Velikost balení: 1 lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/883/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. listopadu 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA LAHVI A KRABÍČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vitekta 85 mg potahované tablety
Elvitegravirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje elvitegravirum 85 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu, viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet.
30 tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/883/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vitekta 85 mg [pouze na vnějším obalu]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA LAHVI A KRABÍČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vitekta 150 mg potahované tablety
Elvitegravirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje elvitegravirum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu, viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet.
30 tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/883/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vitakta 150 mg [pouze na vnějším očníu]

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vitekta 85 mg potahované tablety Elvitegravirum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by ji ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vitekta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vitekta užívat
3. Jak se přípravek Vitekta užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vitekta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vitekta a k čemu se používá

Přípravek Vitekta obsahuje léčivou látku elvitegravir.

Přípravek Vitekta je **léčbou infekce virem lidské imunodeficiency (HIV)** u dospělých ve věku 18 let a starších.

Přípravek Vitekta musí být vždy užíván s určitými jinými léky na léčbu HIV. Viz bod 3, *Jak se přípravek Vitekta užívá*.

Virus HIV produkuje enzym nazývaný HIV integráza. Tento enzym pomáhá viru při jeho množení v buňkách Vašeho těla. Přípravek Vitekta zastavuje činnost tohoto enzymu a snižuje množství viru HIV ve Vašem těle. Tím se zlepší Váš imunitní systém a sníží riziko vzniku onemocnění související s infekcí virem HIV.

Tento přípravek neléčí infekci HIV. I při užívání přípravku Vitekta se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vitekta užívat

Neužívejte přípravek Vitekta

- **jestliže jste alergický(á) na elvitegravir** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).

- **jestliže užíváte jeden z těchto léků:**
 - **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin**, používané k léčbě epilepsie a k prevenci epileptických záchvatů
 - **rifampicin**, používaný k prevenci a léčbě tuberkulózy a jiných infekcí
 - **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný proti depresi a úzkosti nebo přípravky které ji obsahují

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **neužívejte přípravek Vitekta a ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

Vaše léčba přípravkem Vitekta má být zahájena pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

I když užíváte tento léčivý přípravek, **stále můžete šířit HIV**, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby. Tento přípravek neléčí infekci HIV. I při užívání přípravku Vitekta se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

Před užitím přípravku Vitekta se poradte se svým lékařem:

- **Jestliže máte problémy s játry nebo prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění, včetně hepatitidy.** U pacientů s jaterním onemocněním včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni antiretrovirovými, je vyšší riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže trpíte infekcí hepatitidy B, Vaš lékař pečlivě zváží nejlepší léčbu pro Vás.

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **poradte se se svým lékařem, než začnete užívat přípravek Vitekta.**

Během užívání přípravku Vitekta

Sledujte následující známky:

- jakékoli známky infekce nebo zánětu
- problémy s kostmi

→ Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, **sdělte to ihned svému lékaři.** Více informací naleznete v bodě 4 této příbalové informace.

Děti a dospívající

- **Tento léčivý přípravek nedávejte dětem a dospívajícím mladším 18 let.** Použití přípravku Vitekta u dětí a dospívajících nebylo dosud zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Vitekta

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, plánujete užívat nebo které jste v nedávné době užíval(a), včetně léků a rostlinných přípravků, které jsou k dispozici bez lékařského předpisu. Přípravek Vitekta a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit, to může ovlivnit množství přípravku Vitekta nebo jiných přípravků ve Vaší krvi. To může způsobit, že léčivé přípravky přestanou správně působit nebo že se zhorší některé nežádoucí účinky.

Léky, které nesmí být nikdy užívány společně s přípravkem Vitekta:

- **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin**, používané k léčbě epilepsie a k prevenci epileptických záchvatů
- **rifampicin**, používaný k prevenci a léčbě tuberkulózy a jiných infekcí
- **třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný proti depresi a úzkosti nebo přípravky které ji obsahují

Další léky používané k léčbě HIV infekce:

Neměl(a) byste užívat přípravek Vitekta s jinými léky, které obsahují:

- **kobicistat**
- **elvitegravir**

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- **efavirenz**
- **nevirapin**
- **didanosin** (viz také bod 3 této příbalové informace)

→ **Informujte svého lékaře**, jestliže užíváte kterýkoli z těchto léků proti HIV.

Další typy léků:

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- **rifabutin**, používaný k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy
- **warfarin**, používaný k ředění krve
- **antikoncepční pilulky**, používané k zabránění těhotenství
- **bosentan**, používaný k léčbě plicní arteriální hypertenze
- **antacida**, používaná k léčbě pálení žáhy nebo refluxní choroby jícnu, jako je například hydroxid hlinitý nebo hořečnatý nebo uhličitán vápenatý (viz také bod 3 této příbalové informace)
- **multivitaminy**, používané pro doplnění Vaší stravy (viz také bod 3 této příbalové informace).

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **informujte svého lékaře**.

→ **Informujte svého lékaře, jestliže užíváte kterýkoli z těchto léků nebo jakýkoli jiný lék.**

Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

- V průběhu léčby přípravkem Vitekta **nesmíte otěhotnět**.
- V průběhu léčby přípravkem Vitekta používejte účinnou antikoncepci.
- **Okamžitě informujte svého lékaře, pokud otěhotníte.** Pokud jste těhotná, nesmíte přípravek Vitekta užívat, pokud Vy a Váš lékař nerozhodnete, že je to nezbytně nutné. Poradte se se svým lékařem o možných přínosech a rizicích terapie přípravkem Vitekta pro Vás a pro Vaše dítě.

V průběhu léčby přípravkem Vitekta nekojte: Není známo, zda může léčivá látka obsažená v tomto přípravku přecházet do mateřského mléka. Jste-li žena infikovaná HIV, doporučuje se nekojit, aby nedošlo k přenosu viru mateřským mlékem na kojenče.

Přípravek Vitekta obsahuje laktosu

Informujte svého lékaře, pokud nesnášíte laktosu nebo jiné cukry. Přípravek Vitekta obsahuje monohydrát laktosu. Jestliže nesnášíte laktosu nebo bylo-li Vám řečeno, že nesnášíte jiné cukry, informujte svého lékaře před tím, než začnete užívat tento přípravek.

3. Jak se přípravek Vitekta užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Tím zajistíte plnou účinnost přípravku a omezíte riziko vzniku odolnosti (rezistence) k léčbě. Neměňte dávkování, pokud tak nenařídí lékař.

Přípravek Vitekta musíte vždy užívat s některou z následujících kombinací léků:

- atazanavir a ritonavir
- darunavir a ritonavir
- fosamprenavir a ritonavir
- lopinavir/ritonavir

Dávka 85 mg se doporučuje:

pokud užíváte přípravek Vitekta s:

- atazanavirem a ritonavirem,
- lopinavirem/ritonavirem.

U těchto kombinací je dávka jedna 85 mg tableta každý den, s jídlem. Tabletou nekousejte, nedrtěte ani nedělte. Užívejte 85 mg tabletu ve stejnou dobu jako atazanavir a ritonavir nebo ve stejnou dobu jako první dávku lopinaviru/ritonaviru.

Dávka 150 mg se doporučuje:

pokud užíváte přípravek Vitekta s:

- darunavirem a ritonavirem,
- fosamprenavirem a ritonavirem.

U těchto kombinací je dávka jedna 150 mg tableta každý den, s jídlem. Tabletou nekousejte, nedrtěte ani nedělte. Užívejte 150 mg tabletu ve stejnou dobu jako první dávku darunaviru nebo fosamprenaviru a ritonaviru. Viz příbalová informace pro přípravek Vitekta 150 mg tablety.

Jestliže také užíváte další léky:

Jestliže také užíváte didanosin, užijte jej alespoň 1 hodinu před nebo alespoň 2 hodiny po užití přípravku Vitekta.

Jestliže také užíváte antacidum, jako je například hydroxid hlinitý/hořečnatý nebo uhličitán vápenatý nebo **multivitaminový doplněk,** užijte je alespoň 4 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Vitekta.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vitekta, než jste měl(a)

Jestliže náhodou požijete větší než doporučenou dávku přípravku Vitekta, může se zvýšit riziko možných nežádoucích účinků tohoto léku (viz bod 4 této příbalové informace).

Vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost pro radu. Vezměte s sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) snadno popsat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vitekta

Je důležité, abyste nevynechal(a) žádnou dávku přípravku Vitekta.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Vitekta:

- **a vzpomenete si do 18 hodin od doby,** kdy přípravek Vitekta obvykle užíváte, vezměte si tabletu co nejdříve. Tabletou užijte vždy s jídlem. Další dávku užijte v obvyklou dobu.

- **a vzpomenete si až za 18 hodin nebo více od doby**, kdy přípravek Vitekta obvykle užíváte, vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu s jídlem.

Zvracíte-li za méně než 1 hodinu po užití přípravku Vitekta, užijte s jídlem další tabletu.

Nepřestávejte užívat přípravek Vitekta

Nepřestávejte užívat přípravek Vitekta, aniž byste informoval(a) svého lékaře. Ukončení léčby přípravkem Vitekta může nepříznivě ovlivnit odpověď na budoucí léčbu. Jestliže léčbu přípravkem Vitekta z nějakého důvodu ukončíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete znovu užívat tablety přípravku Vitekta.

Jestliže Vám zásoba přípravku Vitekta začne docházet, obstarajte si včas další přípravek od svého lékaře nebo lékárníka. Je to velmi důležité, neboť množství viru se může při přerušení užívání přípravku, a to i na krátkou dobu, významně zvýšit. Může pak být obtížnější onemocnění léčit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčbě infekce HIV není někdy možné zjistit, zda jsou některé nežádoucí účinky způsobeny přípravkem Vitekta, jiným léčivým přípravkem, který užíváte, nebo samotnou infekcí HIV.

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout 1 až 10 ze 100 léčených pacientů)

- bolest břicha
- zvracení
- vyrážky
- bolest hlavy
- průjem
- pocit nevolnosti (*nausea*)
- únava

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 ze 100 léčených pacientů)

- sebe-ražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu (u pacientů, kteří měli dříve depresi nebo duševní problémy)
- deprese,
- potíže se spánkem (*nespavost*)
- problémy s trávením vedoucí k nevolnosti po jídle (*dyspepsie*)
- pocit nadýmání
- větry (*flatulence*)
- závratě
- brnění
- ospalost
- neobvyklé vnímání chutí

→ Jestliže si myslíte, že se u Vás vyskytly kterékoli z těchto příznaků, informujte svého lékaře.

Jiné účinky, které se mohou vyskytnout během léčby HIV

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- **Jakékoliv známky zánětu nebo infekce.** Pokud máte pokročilou HIV infekci (AIDS) a máte infekci, mohou se u Vás po zahájení léčby přípravkem Vitekta objevit příznaky infekce a zánětu nebo zhoršení příznaků už přítomné infekce. Tyto příznaky mohou naznačovat, že Váš posílený imunitní systém bojuje s infekcí. Sledujte známky zánětu nebo infekce brzy po zahájení léčby přípravkem Vitekta. Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky zánětu nebo infekce, **informujte ihned svého lékaře.** Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
- **Problémy s kostmi.** U některých pacientů užívajících kombinovanou antiretrovirální léčbu se může vyvinout onemocnění nazývané osteonekróza (odumírání kostní tkáně následkem ztráty krevního zásobení kosti). Délka kombinované antiretrovirální léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažná imunosuprese, vyšší index tělesné hmotnosti mohou být kromě jiného některé z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou:
 - ztuhlost kloubů
 - bolest kloubů (zvláště v kyčli, koleni a rameni)
 - potíže při pohybuPokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **informujte svého lékaře.**

Hlášení nežádoucích účinků

→ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vitekta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vitekta obsahuje

- **Léčivou látkou je** elvitegravirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje elvitegravirum 85 mg.

Dalšími složkami jsou

Jádro tablety:

Sodná sůl kroskarmelosy, hyprolosa, laktosa (ve formě monohydrátu), magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát.

Potah:

Hlinitý lak indigokarmínu (E132), makrogol 3350 (E1521), polyvinylalkohol (částečně hydrolyzovaný) (E1203), mastek (E553B), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Vitekta vypadá a co obsahuje toto balení

Vitekta potahované tablety jsou zelené tablety ve tvaru pětiúhelníku, na jedné straně tablety je vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety je vyraženo „85“.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 lahvičku s 30 potahovými tabletami.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 91 546

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

Lietuva

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

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vitekta 150 mg potahované tablety

Elvitegravirum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by ji ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vitekta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vitekta užívat
3. Jak se přípravek Vitekta užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vitekta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vitekta a k čemu se používá

Přípravek Vitekta obsahuje léčivou látku elvitegravir.

Přípravek Vitekta je **léčbou infekce virem lidské imunodeficiency (HIV)** u dospělých ve věku 18 let a starších.

Přípravek Vitekta musí být vždy užíván s určitými jinými léky na léčbu HIV. Viz bod 3, *Jak se přípravek Vitekta užívá*.

Virus HIV produkuje enzym nazývaný HIV integráza. Tento enzym pomáhá viru při jeho množení v buňkách Vašeho těla. Přípravek Vitekta zastavuje činnost tohoto enzymu a snižuje množství viru HIV ve Vašem těle. Tím se zlepší Váš imunitní systém a sníží riziko vzniku onemocnění související s infekcí virem HIV.

Tento přípravek neléčí infekci HIV. I při užívání přípravku Vitekta se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vitekta užívat

Neužívejte přípravek Vitekta

- **jestliže jste alergický(á) na elvitegravir** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).

- **jestliže užíváte jeden z těchto léků:**
 - **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin**, používané k léčbě epilepsie a k prevenci epileptických záchvatů
 - **rifampicin**, používaný k prevenci a léčbě tuberkulózy a jiných infekcí
 - **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný proti depresi a úzkosti nebo přípravky které ji obsahují

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **neužívejte přípravek Vitekta a ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

Vaše léčba přípravkem Vitekta má být zahájena pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

I když užíváte tento léčivý přípravek, **stále můžete šířit HIV**, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Porad'te se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby. Tento přípravek neléčí infekci HIV. I při užívání přípravku Vitekta se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

Před užitím přípravku Vitekta se porad'te se svým lékařem:

- **Jestliže máte problémy s játry nebo prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění, včetně hepatitidy.** U pacientů s jaterním onemocněním včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni antiretrovirovými, je vyšší riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže trpíte infekcí hepatitidy B, Vaš lékař pečlivě zváží nejlepší léčbu pro Vás.

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **porad'te se se svým lékařem, než začnete užívat přípravek Vitekta.**

Během užívání přípravku Vitekta

Sledujte následující známky:

- jakékoli známky infekce nebo zánětu
- problémy s kostmi

→ Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, **sdělte to ihned svému lékaři.** Více informací naleznete v bodě 4 této příbalové informace.

Děti a dospívající

- **Tento léčivý přípravek nedávejte dětem a dospívajícím mladším 18 let.** Použití přípravku Vitekta u dětí a dospívajících nebylo dosud zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Vitekta

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, plánujete užívat nebo které jste v nedávné době užíval(a), včetně léků a rostlinných přípravků, které jsou k dispozici bez lékařského předpisu. Přípravek Vitekta a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit, to může ovlivnit množství přípravku Vitekta nebo jiných přípravků ve Vaší krvi. To může způsobit, že léčivé přípravky přestanou správně působit nebo že se zhorší některé nežádoucí účinky.

Léky, které nesmí být nikdy užívány společně s přípravkem Vitekta:

- **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin**, používané k léčbě epilepsie a k prevenci epileptických záchvatů
- **rifampicin**, používaný k prevenci a léčbě tuberkulózy a jiných infekcí
- **třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný proti depresi a úzkosti nebo přípravky které ji obsahují

Další léky používané k léčbě HIV infekce:

Neměl(a) byste užívat přípravek Vitekta s jinými léky, které obsahují:

- **kobicistat**
- **elvitegravir**

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- **efavirenz**
- **nevirapin**
- **didanosin** (viz také bod 3 této příbalové informace)

→ **Informujte svého lékaře**, jestliže užíváte kterýkoli z těchto léků proti HIV.

Další typy léků:

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- **rifabutin**, používaný k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy
- **warfarin**, používaný k ředění krve
- **antikoncepční pilulky**, používané k zabránění těhotenství
- **bosentan**, používaný k léčbě plicní arteriální hypertenze
- **antacida**, používaná k léčbě pálení žáhy nebo refluxní choroby jícnu, jako je například hydroxid hlinitý nebo hořečnatý nebo uhličitán vápenatý (viz také bod 3 této příbalové informace)
- **multivitaminy**, používané pro doplnění Vaší stravy (viz také bod 3 této příbalové informace).

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **informujte svého lékaře**.

→ **Informujte svého lékaře, jestliže užíváte kterýkoli z těchto léků nebo jakýkoli jiný lék.**

Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

- V průběhu léčby přípravkem Vitekta **nesmíte otěhotnět**.
- V průběhu léčby přípravkem Vitekta používejte účinnou antikoncepci.
- **Okamžitě informujte svého lékaře, pokud otěhotníte.** Pokud jste těhotná, nesmíte přípravek Vitekta užívat, pokud Vy a Váš lékař nerozhodnete, že je to nezbytně nutné. Poradte se se svým lékařem o možných přínosech a rizicích terapie přípravkem Vitekta pro Vás a pro Vaše dítě.

V průběhu léčby přípravkem Vitekta nekojte: Není známo, zda může léčivá látka obsažená v tomto přípravku přecházet do mateřského mléka. Jste-li žena infikovaná HIV, doporučuje se nekojit, aby nedošlo k přenosu viru mateřským mlékem na kojenče.

Přípravek Vitekta obsahuje laktosu

Informujte svého lékaře, pokud nesnášíte laktosu nebo jiné cukry. Přípravek Vitekta obsahuje monohydrát laktosu. Jestliže nesnášíte laktosu nebo bylo-li Vám řečeno, že nesnášíte jiné cukry, informujte svého lékaře před tím, než začnete užívat tento přípravek.

3. Jak se přípravek Vitekta užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Tím zajistíte plnou účinnost přípravku a omezíte riziko vzniku odolnosti (rezistence) k léčbě. Neměňte dávkování, pokud tak nenařídí lékař.

Přípravek Vitekta musíte vždy užívat s některou z následujících kombinací léků:

- atazanavir a ritonavir
- darunavir a ritonavir
- fosamprenavir a ritonavir
- lopinavir/ritonavir

Dávka 150 mg se doporučuje:

pokud užíváte přípravek Vitekta s:

- darunavirem a ritonavirem,
- fosamprenavirem a ritonavirem.

U těchto kombinací je dávka jedna 150 mg tableta každý den, s jídlem. Tabletou nekousejte, nedrťte ani nedělte. Užívejte 150 mg tabletu ve stejnou dobu jako první dávku darunaviru nebo fosamprenaviru a ritonaviru.

Dávka 85 mg se doporučuje:

pokud užíváte přípravek Vitekta s:

- atazanavirem a ritonavirem,
- lopinavirem/ritonavirem.

U těchto kombinací je dávka jedna 85 mg tableta každý den, s jídlem. Tabletou nekousejte, nedrťte ani nedělte. Užívejte 85 mg tabletu ve stejnou dobu jako atazanavir a ritonavir nebo ve stejnou dobu jako první dávku lopinaviru/ritonaviru. Viz příbalová informace pro přípravek Vitekta 85 mg tablety.

Jestliže také užíváte další léky:

Jestliže také užíváte didanosin, užíjte jej alespoň 1 hodinu před nebo alespoň 2 hodiny po užití přípravku Vitekta.

Jestliže také užíváte antacidum, jako je například hydroxid hlinitý/hořečnatý nebo uhličitán vápenatý nebo **multivitaminový doplněk,** užíjte je alespoň 4 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Vitekta.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vitekta, než jste měl(a)

Jestliže náhodou požijete větší než doporučenou dávku přípravku Vitekta, může se zvýšit riziko možných nežádoucích účinků tohoto léku (viz bod 4 této příbalové informace).

Vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost pro radu. Vezměte s sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) snadno popsat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vitekta

Je důležité, abyste nevynechal(a) žádnou dávku přípravku Vitekta.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Vitekta:

- **a vzpomenete si do 18 hodin od doby,** kdy přípravek Vitekta obvykle užíváte, vezměte si tabletu co nejdříve. Tabletou užijte vždy s jídlem. Další dávku užijte v obvyklou dobu.

- **a vzpomenete si až za 18 hodin nebo více od doby**, kdy přípravek Vitekta obvykle užíváte, vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu s jídlem.

Zvracíte-li za méně než 1 hodinu po užití přípravku Vitekta, užijte s jídlem další tabletu.

Nepřestávejte užívat přípravek Vitekta

Nepřestávejte užívat přípravek Vitekta, aniž byste informoval(a) svého lékaře. Ukončení léčby přípravkem Vitekta může nepříznivě ovlivnit odpověď na budoucí léčbu. Jestliže léčbu přípravkem Vitekta z nějakého důvodu ukončíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete znovu užívat tablety přípravku Vitekta.

Jestliže Vám zásoba přípravku Vitekta začne docházet, obstarajte si včas další přípravek od svého lékaře nebo lékárníka. Je to velmi důležité, neboť množství viru se může při přerušení užívání přípravku, a to i na krátkou dobu, významně zvýšit. Může pak být obtížnější onemocnění léčit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčbě infekce HIV není někdy možné zjistit, zda jsou některé nežádoucí účinky způsobeny přípravkem Vitekta, jiným léčivým přípravkem, který užíváte, nebo samotnou infekcí HIV.

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout 1 až 10 ze 100 léčených pacientů)

- bolest břicha
- zvracení
- vyrážky
- bolest hlavy
- průjem
- pocit nevolnosti (*nausea*)
- únava

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 ze 100 léčených pacientů)

- sebe-ražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu (u pacientů, kteří měli dříve depresi nebo duševní problémy)
- deprese,
- potíže se spánkem (*nespavost*)
- problémy s trávením vedoucí k nevolnosti po jídle (*dyspepsie*)
- pocit nadýmání
- větry (*flatulence*)
- závratě
- brnění
- ospalost
- neobvyklé vnímání chutí

→ Jestliže si myslíte, že se u Vás vyskytly kterékoli z těchto příznaků, informujte svého lékaře.

Jiné účinky, které se mohou vyskytnout během léčby HIV

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- **Jakékoliv známky zánětu nebo infekce.** Pokud máte pokročilou HIV infekci (AIDS) a máte infekci, mohou se u Vás po zahájení léčby přípravkem Vitekta objevit příznaky infekce a zánětu nebo zhoršení příznaků už přítomné infekce. Tyto příznaky mohou naznačovat, že Váš posílený imunitní systém bojuje s infekcí. Sledujte známky zánětu nebo infekce brzy po zahájení léčby přípravkem Vitekta. Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky zánětu nebo infekce, **informujte ihned svého lékaře**. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
- **Problémy s kostmi.** U některých pacientů užívajících kombinovanou antiretrovirální léčbu se může vyvinout onemocnění nazývané osteonekróza (odumírání kostní tkáně následkem ztráty krevního zásobení kosti). Délka kombinované antiretrovirální léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažná imunosuprese, vyšší index tělesné hmotnosti mohou být kromě jiného některé z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou:
 - ztuhlost kloubů
 - bolest kloubů (zvláště v kyčli, koleni a rameni)
 - potíže při pohybuPokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **informujte svého lékaře**.

Hlášení nežádoucích účinků

→ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vitekta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vitekta obsahuje

- **Léčivou látkou je** elvitegravirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje elvitegravirum 150 mg.

Dalšími složkami jsou

Jádro tablety:

Sodná sůl kroskarmelosy, hyprolosa, laktosa (ve formě monohydrátu), magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát.

Potah:

Hlinitý lak indigokarmínu (E132), makrogol 3350 (E1521), polyvinylalkohol (částečně hydrolyzovaný) (E1203), mastek (E553B), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Vitekta vypadá a co obsahuje toto balení

Vitekta potahované tablety jsou zelené tablety ve tvaru trojúhelníku, na jedné straně tablety je vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety je vyraženo „150“.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 lahvičku s 30 potahovými tabletami.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 91 546

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

Lietuva

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

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.