

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vitekta 85 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 85 mg elvitegravir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 6,2 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Grønne, femkantsformede, filmovertrukne tabletter, der måler 8,2 mm x 8,7 mm, og som på den ene side af tabletten er præget med "GSI" og tallet "85" på den anden side af tabletten.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vitekta, der administreres samtidigt med en ritonavir-boosted proteasehæmmer og sammen med andre antiretrovirale midler, er indiceret til behandling af infektion med humant immundefekt virus 1 (hiv-1) hos voksne, som er inficeret med hiv-1 uden kendte mutationer associeret med resistens over for elvitegravir (se pkt. 4.2 og 5.1)

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Dosering

Vitekta skal administreres i kombination med en ritonavir-boosted proteasehæmmer.

Produktesummet for den samtidigt administrerede ritonavir-boosted proteasehæmmer skal konsulteres.

Den anbefalede dosis af Vitekta er én 85 mg tablet eller én 150 mg tablet taget oralt én gang dagligt sammen med mad. Dosisvalget af Vitekta afhænger af den samtidigt administrerede proteasehæmmer (se tabel 1 og punkt 4.4 og 4.5). Der henvises til produktesummet for Vitekta 150 mg tabletter for oplysninger om anvendelse af 150 mg tabletten.

Vitekta bør administreres én gang dagligt som følger:

- Enten på samme tidspunkt som en ritonavir-boosted proteasehæmmer indgivet én gang dagligt
- Eller samtidigt med den første dosis af en ritonavir-boosted proteasehæmmer indgivet to gange dagligt.

Tabel 1: Anbefalede doseringsregimer

Vitekta dosis	Dosis af samtidigt administreret ritonavir-boosted proteasehæmmer
85 mg én gang dagligt	atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg én gang dagligt
	lopinavir 400 mg og ritonavir 100 mg to gange dagligt
150 mg én gang dagligt	darunavir 600 mg og ritonavir 100 mg to gange dagligt
	fosamprenavir 700 mg og ritonavir 100 mg to gange dagligt

Der foreligger ingen data til anbefaling af anvendelse af Vitekta med andre doseringsfrekvenser eller med andre hiv-1-proteasehæmmere end dem, der er anført i tabel 1.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Vitekta i mindre end 18 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Vitekta sammen med mad så snart som muligt, og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Vitekta i mere end 18 timer, og det næsten er tid til den næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Vitekta, skal der tages en ny tablet.

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger ingen data, hvorpå der kan laves en dosisanbefaling til patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Vitekta er ikke nødvendigt for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Vitekta er ikke nødvendigt hos patienter med let nedsat (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsat (Child-Pugh klasse B) leverfunktion. Elvitegravir er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Elvitegravirs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til under 18 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data.

Administration

Vitekta skal tages oralt, én gang dagligt, sammen med mad (se pkt. 5.2). Den filmovertrukne tablet må ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med de følgende lægemidler på grund af risikoen for svigtende virologisk respons og mulig udvikling af resistens (se pkt. 4.5):

- antiepileptika: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin
- antimykobakterielle lægemidler: rifampicin
- naturlægemidler: prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Anvendelse af Vitekta med andre hiv-1-proteasehæmmere eller doseringsfrekvenser end dem, der er anført i tabel 1, kan resultere i utilstrækkelige eller forhøjede plasmaniveauer af elvitegravir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Resistens

Elvitegravir-resistente vira viser i de fleste tilfælde krydsresistens over for integrase strandtransfer-hæmmere (se pkt. 5.1).

Elvitegravir har en relativ lav genetisk barriere over for resistens. Når det er muligt, skal Vitekta derfor administreres med en fuldt effektiv ritonavir-boosted proteasehæmmer og et andet fuldt effektivt antiretroviralt middel for at minimere risikoen for virologisk svigt og udvikling af resistens (se pkt. 5.1).

Samtidig administration af andre lægemidler

Elvitegravir metaboliseres primært af CYP3A. Samtidig administration af Vitekta med stærke CYP3A-inducere (inklusive prikbladet perikum [*Hypericum perforatum*], rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin) er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5). Samtidig administration af Vitekta med moderate CYP3A-inducere (inklusive, men ikke begrænset til efavirenz og bosentan) anbefales ikke (se pkt. 4.5).

På grund af behovet for samtidig administration af Vitekta med en ritonavir-boosted proteasehæmmer bør ordinerende læger konsultere produktresuméet for den samtidigt administrerede proteasehæmmer og ritonavir for at få en beskrivelse af kontraindicerede lægemidler og andre signifikante lægemiddelinteraktioner, der kan give potentielt livstruende bivirkninger eller svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens.

Det er påvist, at atazanavir/ritonavir og lopinavir/ritonavir forøger plasmakoncentrationerne af elvitegravir signifikant (se pkt. 4.5). Ved anvendelse i kombination med atazanavir/ritonavir og lopinavir/ritonavir, bør dosis af Vitekta reduceres fra 150 mg én gang dagligt til 85 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

Samtidig administration af Vitekta og relaterede aktive stoffer: Vitekta må kun anvendes i kombination med en ritonavir-boosted proteasehæmmer. Vitekta bør ikke anvendes med en proteasehæmmer, der er boosted med et andet middel, da doseringsanbefalingerne for disse kombinationer ikke er klarlagt. Boosting af elvitegravir med et andet middel end ritonavir kan resultere i suboptimale plasmakoncentrationer af elvitegravir og/eller af proteasehæmmere, der medfører svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens.

Vitekta bør ikke anvendes i kombination med andre produkter, der indeholder elvitegravir eller andre farmakokinetiske forstærkende midler end ritonavir.

Krav til kontraception

Kvindelige patienter i den fertile alder skal enten anvende hormonale antikonceptiva, der indeholder mindst 30 µg ethinylestradiol samt norgestimat som progestagen eller anvende anden sikker kontraceptionsmetode (se pkt. 4.5 og 4.6). Samtidig administration af elvitegravir og orale antikonceptiva, der indeholder andre progestagener end norgestimat er ikke undersøgt og bør derfor undgås.

Patienter, der tager østrogener som hormonerstatningsbehandling, skal overvåges klinisk for tegn på østrogenmangel (se pkt. 4.5).

Opportunistiske infektioner

Patienter, som får Vitekta eller anden antiretroviral behandling, har fortsat risiko for opportunistiske infektioner eller andre hiv-relaterede komplikationer og bør derfor følges nøje af læger, med erfaring i behandlingen af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Patienter med hiv, som samtidig er inficerede med hepatitis B- eller C-virus

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i antiretroviral behandling, er der en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske bivirkninger.

Lægerne bør konsultere aktuelle hiv-behandlingsretningslinjer for optimal håndtering af hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatitis B-virus (HBV).

Leversygdom

Elvitegravir er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Dosisjustering af Vitekta er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART), og disse patienter bør monitoreres i henhold til standard praksis. Ved tegn på forværring af leversygdom hos sådanne patienter, skal man overveje at seponere eller afbryde behandlingen.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller latente opportunistiske mikrober, som kan forårsage alvorlig sygdom eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller er behandlet med langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, høj Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør søge læge.

Hjælpstoffer

Vitekta indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (*Lapp Lactase Deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Interaktioner med CYP3A-inducere

Elvitegravir metaboliseres primært af CYP3A (se pkt. 5.2). Lægemidler, der er stærke (forårsager en > 5 gange stigning i substrateclearance) eller moderate (forårsager en 2-5 gange stigning i substrateclearance) inducere af CYP3A, forventes at nedsætte plasmakonzentrationerne af elvitegravir.

Samtidig brug kontraindiceret

Samtidig administration af Vitekta og lægemidler, der er stærke inducere af CYP3A er kontraindiceret, da det forventede fald i plasmakonzentrationer af elvitegravir kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens over for elvitegravir (se pkt. 4.3).

Samtidig brug anbefales ikke

Samtidig administration af Vitekta med lægemidler, der er moderate inducere af CYP3A (inklusive, men ikke begrænset til efavirenz og bosentan) anbefales ikke, da det forventede fald i plasmakonzentrationer af elvitegravir kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens over for elvitegravir (se pkt. 4.4).

Interaktioner, som kræver dosisjustering af Vitekta

Elvitegravir gennemgår oxidativ metabolisme af CYP3A (primært), og glucuronidation af UGT1A1/3-enzymet (i mindre grad). Samtidig administration af Vitekta med lægemidler, der er kraftige hæmmere af UGT1A1/3, kan resultere i forhøjede plasmakonzentrationer af elvitegravir, og dosisjusteringer kan være nødvendige. For eksempel er det påvist, at atazanavir/ritonavir og lopinavir/ritonavir (kraftige hæmmere af UGT1A1/3) forøger plasmakonzentrationerne af elvitegravir signifikant (se tabel 2). Ved anvendelse i kombination med atazanavir/ritonavir og lopinavir/ritonavir, bør Vitekta dosis på samme måde reduceres fra 150 mg én gang dagligt til 85 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Andre interaktioner

Elvitegravir er en moderat inducer og kan potentielt inducere CYP2C9 og/eller inducerbare UGT-enzymet. Elvitegravir kan derfor reducere plasmakonzentrationen af substrater af CYP2C9 (f.eks. warfarin) eller UGT (f.eks. ethinylestradiol). Desuden har *in vitro*-studier vist, at elvitegravir er en svag til moderat inducer af CYP1A2-, CYP2C19- og CYP3A-enzymet. Elvitegravir kan også potentielt være en svag til moderat inducer af CYP2B6- og CYP2C8-enzymet, da disse enzymet reguleres på samme måde som CYP2C9 og CYP3A. Kliniske data viser imidlertid, at eksponeringen for methadon (som metaboliseres primært af CYP2B6 og CYP2C19) efter samtidig administration med boosted elvitegravir *versus* administration af methadon alene (se tabel 2) ikke ændres klinisk relevant.

Elvitegravir er et substrat for OATP1B1 og OATP1B3, og en hæmmer af OATP1B3 *in vitro*. Relevansen *in vivo* af disse interaktioner er uklar.

Interaktioner mellem elvitegravir og mulige samtidigt administrerede lægemidler ses i tabel 2 nedenfor (stigninger angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔"). Disse interaktioner er baseret på studier af lægemiddelinteraktioner eller forudsatte interaktioner pga. det forventede omfang af interaktion og muligheden for alvorlige bivirkninger eller svigtende terapeutisk virkning.

I de tilfælde hvor interaktioner er undersøgt, blev virkningen på Vitekta fastlagt ved at sammenligne farmakokinetikken af boosted elvitegravir (med anvendelse af enten ritonavir eller cobicistat som en farmakokinetisk forstærker) ved fravær og tilstedeværelse af det samtidigt administrerede lægemiddel. Der blev ikke undersøgt interaktioner med anvendelse af ikke-boosted elvitegravir. Bortset fra hvor det er angivet i tabel 2, var dosis af boosted elvitegravir og hvert samtidigt administrerede lægemiddel uændret, når de blev administreret alene eller i kombination. De farmakokinetiske parametre for de proteasehæmmere, der anføres i tabel 2, blev vurderet ved tilstedeværelsen af ritonavir.

Selvom der ikke foreligger umiddelbart forudsatte interaktioner mellem et lægemiddel og elvitegravir, kan der potentielt være interaktioner mellem et lægemiddel og ritonavir og/eller proteasehæmmeren administreret samtidigt med elvitegravir. Den ordinerende læge skal altid konsultere produktresuméet for ritonavir eller for proteasehæmmeren.

Tabel 2: Interaktioner mellem elvitegravir og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Hiv-proteasehæmmere		
Atazanavir (300 mg én gang dagligt) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Det er påvist, at atazanavir/ritonavir forøger plasmakoncentrationerne af elvitegravir signifikant. Elvitegravir: AUC: ↑ 100 % C _{max} : ↑ 85 % C _{min} : ↑ 188 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35 %	Ved brug i kombination med atazanavir bør dosis af Vitekta være 85 mg én gang dagligt. Ved brug i kombination med Vitekta er den anbefalede dosis atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg én gang dagligt. Der foreligger ingen data til anbefaling af dosering ved samtidig administration med andre doser af atazanavir (se pkt. 4.2).
Atazanavir (300 mg én gang dagligt) Elvitegravir (85 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↑ 38 %* Atazanavir: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** Sammenlignet med elvitegravir/ritonavir 150/100 mg én gang dagligt. ** sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300/100 mg én gang dagligt.	
Darunavir (600 mg to gange dagligt) Elvitegravir (125 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg to gange dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17 %	Ved brug i kombination med darunavir bør dosis af Vitekta være 150 mg én gang dagligt. Der foreligger ingen data til anbefaling af dosering ved samtidig administration med andre doser af darunavir (se pkt. 4.2).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
Fosamprenavir (700 mg to gange dagligt) Elvitegravir (125 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg to gange dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ved brug i kombination med fosamprenavir bør dosis af Vitekta være 150 mg én gang dagligt. Der foreligger ingen data til anbefaling af dosering ved samtidig administration med andre doser af fosamprenavir (se pkt. 4.2).
Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg mg to gange dagligt) Elvitegravir (125 mg én gang dagligt)	Det er påvist, at lopinavir/ritonavir forøger plasmakoncentrationerne af elvitegravir signifikant. Elvitegravir: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 52 % C _{min} : ↑ 138 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 %	Ved brug i kombination med lopinavir/ritonavir bør dosis af Vitekta være 85 mg én gang dagligt. Der foreligger ingen data til anbefaling af dosering ved samtidig administration med andre doser af lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.2).
Tipranavir (500 mg to gange dagligt) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (200 mg to gange dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tipranavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11 %	På grund af utilstrækkelige kliniske data kan elvitegravir i kombination med tipranavir ikke anbefales (se pkt. 4.2).
NRTI'er		
Didanosin (400 mg én gang dagligt) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Didanosin: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 16 %	Da didanosin administreres på tom mave, bør didanosin administreres mindst én time før eller to timer efter Vitekta (som administreres med mad). Klinisk overvågning anbefales.
Zidovudin (300 mg to gange dagligt) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zidovudin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med zidovudin.
Stavudin (40 mg én gang dagligt) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Stavudin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med stavudin.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
Abacavir (600 mg én gang dagligt) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abacavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med abacavir.
Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg én gang dagligt) Emtricitabin (200 mg én gang dagligt) Elvitegravir (50 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med tenofovirdisoproxilfumarat eller med emtricitabin.
NNRTI'er		
Efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt med elvitegravir. Samtidig administration af efavirenz og elvitegravir forventes at reducere plasmakoncentrationen af elvitegravir, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens.	Samtidig administration anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Etravirin (200 mg to gange dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Etravirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med etravirin.
Nevirapin	Interaktion er ikke undersøgt med elvitegravir. Samtidig administration af nevirapin og elvitegravir forventes at reducere plasmakoncentrationen af elvitegravir, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens.	Samtidig administration anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
Rilpivirin	Interaktion er ikke undersøgt med elvitegravir.	Samtidig administration af elvitegravir og rilpivirin forventes ikke at ændre plasmakoncentrationen af elvitegravir. Dosisjustering af Vitekta er derfor ikke nødvendig.
CCR5-antagonister		
Maraviroc (150 mg to gange dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Maraviroc: [§] AUC: ↑ 186 % C _{max} : ↑ 115 % C _{min} : ↑ 323 %	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med maraviroc. [§] Eksponering for maraviroc forøges signifikant pga. CYP3A-hæmning af ritonavir.
ANTACIDA		
Magnesium/aluminum-indeholdende antacidum-suspension (20 ml enkeltdosis) Elvitegravir (50 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir (antacidum-suspension indgivet ± 4 timer fra administration af elvitegravir): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir (samtidig antacida administration): AUC: ↓ 45 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 41 %	Elvitegravir plasmakoncentrationer er lavere med antacida på grund af lokal kompleksation i mave-tarmkanalen og ikke på grund af ændringer i gastrisk pH. Det anbefales at separere administrationen af Vitekta og antacida med mindst 4 timer.
KOSTTILSKUD		
Multivitamin-tilskud	Interaktion er ikke undersøgt med elvitegravir.	Da virkningen af kationisk kompleksation af elvitegravir ikke kan udelukkes ved samtidig administration med multivitamin-tilskud, anbefales det at separere administrationen af Vitekta og multivitamin-tilskud med mindst 4 timer.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon (85-120 mg én gang dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Cobivastat (150 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med methadon.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
Buprenorphin/Naloxon (16/4 mg til 24/6 mg dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorphin: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↑ 12 % C _{min} : ↑ 66 % Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med buprenorphin/naloxon.
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol (200 mg to gange dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67 % ↑ Ketoconazol [§]	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med ketoconazol. [§] Eksponering for ketoconazol forøges pga. CYP3A-hæmning af ritonavir.
HCV-proteasehæmmere		
Telaprevir (750 mg tre gange dagligt)/ Elvitegravir (85 mg én gang dagligt) Atazanavir (300 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Telaprevir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 40 %* *sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300/100 mg plus elvitegravir 85 mg én gang dagligt.	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med ritonavir-boosted atazanavir plus telaprevir.
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin (150 mg én gang hver anden dag) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* Rifabutin: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔**	Samtidig administration af Vitekta og rifabutin anbefales ikke. Hvis kombinationen er nødvendig, er den anbefalede dosis rifabutin 150 mg 3 gange ugentligt på faste dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
	25-O-desacetyl-rifabutin:[§] AUC: ↑ 851 %** C_{max}: ↑ 440 %** C_{min}: ↑ 1.836 %** * sammenlignet med elvitegravir/ritonavir 300/100 mg én gang dagligt. ** sammenlignet med rifabutin 300 mg én gang dagligt. Samlet antimykobateriel aktivitet blev øget med 50 %.	Dosisjustering af Vitekta er ikke nødvendig ved samtidig administration med en reduceret dosis af rifabutin. En yderligere dosisreduktion af rifabutin er ikke undersøgt. Det bør overvejes, at en dosis på 150 mg to gange ugentligt måske ikke giver en optimal eksponering over for rifabutin hvilket i så fald fører til en risiko for resistens over for rifamycin og behandlingssvigt. [§]Eksponering for 25-O-desacetyl-rifabutin forhøjes pga. CYP3A-hæmning af ritonavir.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Interaktion er ikke undersøgt med elvitegravir. Koncentrationer af warfarin kan påvirkes ved samtidig administration af elvitegravir.	Det anbefales at overvåge den internationale normaliserede ratio (INR) ved samtidig administration af Vitekta. INR bør stadig overvåges i løbet af de første uger efter behandlingen med Vitekta stoppes.
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin (40 mg én gang dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med famotidin.
HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMERE		
Rosuvastatin (10 mg enkeltdosis) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C_{max}: ↑ 89 % C_{min}: ↑ 43 %	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med rosuvastatin.
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	Interaktion er ikke undersøgt med elvitegravir. Plasmakoncentrationer af OATP-substrater forventes ikke at ændres ved samtidig administration af elvitegravir. Plasmakoncentrationer af elvitegravir forventes ikke at ændres ved samtidig administration af OATP-substrater/hæmmere.	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin eller pravastatin.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215 mg én gang dagligt) Ethinylestradiol (0,025 mg én gang dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Cobicistat (150 mg én gang dagligt) ¹	Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C _{max} : ↑ 108 % C _{min} : ↑ 167 % Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Der bør udvises forsigtighed, når Vitekta og hormonale antikonceptiva administreres samtidigt. De hormonale antikonceptiva bør indeholde mindst 30 µg ethinylestradiol og indeholde norgestimat som progestagenet, eller patienterne skal anvende en anden sikker kontrazeptionsmetode (se pkt. 4.4 og 4.6). De langvarige virkninger af betydeligt øget progesteron-eksponering er ukendte. Samtidig administration af elvitegravir og orale antikonceptiva, der indeholder andre progestagener end norgestimat er ikke undersøgt og bør derfor undgås.
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol (40 mg én gang dagligt) Elvitegravir (50 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med omeprazol.

¹ Dette studie blev udført med en fastdosis-kombinationspille elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder / kontrazeption til mænd og kvinder

Anvendelsen af Vitekta skal ledsages af sikker kontrazeption (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige kliniske data fra anvendelse af elvitegravir til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af elvitegravir hvad angår reproduktionstokicitet. Dog, var de maksimale dosis eksponeringer, der blev undersøgt hos kaniner, ikke højere end de vanligt terapeutiske dosis eksponeringer (se pkt. 5.3).

Vitekta bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med elvitegravir.

Amning

Det vides ikke om elvitegravir/metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter forsøg viser, at elvitegravir udskilles i mælk. Risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Vitekta må derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbørn frarådes hiv-inficerede kvinder altid amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af elvitegravir på fertilitet. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af elvitegravir på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen af elvitegravir på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Vurdering af bivirkninger er baseret på data fra et kontrolleret klinisk studie (GS-US-183-0145), hvori 712 hiv-1-inficerede, tidligere antiretrovirale behandlede voksne modtog elvitegravir (n= 354) eller raltegravir (n= 358), som hver blev administreret med et baggrundsregime, der bestod af en fuldt effektiv ritonavir-boosted proteasehæmmer og andre antiretrovirale midler. Ud af disse 712 patienter fik hhv. 543 (269 elvitegravir og 274 raltegravir) og 439 (224 elvitegravir og 215 raltegravir) mindst 48 og 96 ugers behandling.

De hyppigst indberettede bivirkninger ved elvitegravir var diarré (7,1 %) og kvalme (4,6 %) (se tabel 3).

Resumé af bivirkninger i tabelform

Elvitegravirs bivirkninger fra erfaring fra kliniske studier er opført i nedenstående tabel 3, efter systemorganklasse og frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter alvorlighed. De alvorligste bivirkninger er anført først. Frekvens er defineret som almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 3: Resumé af bivirkninger forbundet med elvitegravir baseret på erfaringer efter 96 uger fra klinisk studie GS-US-183-0145

Frekvens	Bivirkning
<i>Psykkiske forstyrrelser:</i>	
Ikke almindelig:	selvmordstanker og selvmordsforsøg (hos patienter med en eksisterende anamnese med depression eller en psykisk sygdom), depression, søvnløshed
<i>Nervesystemet:</i>	
Almindelig:	hovedpine
Ikke almindelig:	svimmelhed, paræstesi, dødsghed, dysgeusi
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Almindelig:	abdominal smerter, diarré, opkastning, kvalme
Ikke almindelig:	dyspepsi, abdominal distension, flatulens
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig:	udslæt
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Almindelig:	træthed

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller latente opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom) er også observeret; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

Diarré

I studie GS-US-183-0145 blev diarré rapporteret som en bivirkning hos 7,1 % af personerne i elvitegravir-gruppen og hos 5,3 % af personerne i raltegravir-gruppen. Hos disse personer var diarréen let til moderat i sværhedsgrad og resulterede ikke i seponering af studiemedicinen.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data for børn under 18 år. Vitecta bør ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering, skal patienten overvåges for tegn på toksicitet. Behandling af overdosis med elvitegravir består i generelle understøttende behandling, herunder overvågning af vitale tegn samt observation af kliniske status.

Der findes ingen specifik antidot imod elvitegravir. Da elvitegravir i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at elvitegravir i signifikant grad vil fjernes ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; andre antivirale midler.
ATC-kode: J05AX11.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Elvitegravir er en hiv-1-integrase strand transfer-hæmmer (INSTI). Integrase er et hiv-1-kodet enzym, der er nødvendigt for viral replikation. Hæmning af integrase forhindrer integration af hiv-1-dna i det humane dna, og blokerer dannelsen af hiv-1-provirus og propagation af den virale infektion. Elvitegravir hæmmer ikke humane topoisomeraser I eller II.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Den antivirale aktivitet af elvitegravir imod laboratorie og kliniske hiv-1 isolater blev vurderet i lymfoblastoide celler, monocyt-/makrofag-celler og perifere lymfocytter i blodet. 50 % effektiv koncentrationsværdier (EC_{50}) forelå i intervallet fra 0,02 til 1,7 nM. Elvitegravir udviste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv-1-kladerne A, B, C, D, E, F, G og O (EC_{50} -værdier var i intervallet fra 0,1 til 1,5 nM) og aktivitet mod hiv-2 (EC_{50} af 0,53 nM). Elvitegravirs antivirale aktivitet *in vitro* i kombination med antiretrovirale lægemidler fra den nukleos(t)ide reverse transkriptasehæmmer (NRTI), non-nukleoside reverse transkriptasehæmmer (NNRTI), proteasehæmmer (PI), integrase strand transfer-hæmmer, fusionshæmmer eller CCR5 co-receptor antagonistklasser udviste ingen antagonisme.

Elvitegravir gav ingen hæmning af replikation af HBV eller HCV *in vitro*.

Resistens

I cellekultur

Hiv-1-isolater med nedsat følsomhed for elvitegravir kan selekteres i cellekultur. Fænotyperesistens over for elvitegravir var hyppigst forbundet med de primære integrasesubstitutioner T66I, E92Q og

Q148R. Yderligere integrasesubstitutioner, som blev observeret ved cellekultur selektion, omfattede H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q og R263K.

Krydsresistens

Elvitegravirresistente vira viste forskellige grader af krydsresistens over for integrase strand transfer-hæmmeren raltegravir, afhængigt af substitutionernes type og antal. Vira, der udtrykker T66I/A-substitutioner, bevarer følsomhed over for raltegravir, mens de fleste andre mønstre af elvitegravir-associerede substitutioner er forbundet med nedsat følsomhed over for raltegravir. Med undtagelse af Y143C/R/H er hiv-1 med de primære raltegravir-associerede substitutioner T66K, Q148H/K/R eller N155H i integrase forbundet med nedsat følsomhed for elvitegravir.

Hos behandlingserfarne patienter

I en analyse af hiv-1-isolater fra personer med behandlingssvigt i studie GS-US-183-0145 til og med uge 96 blev udviklingen af en eller flere primære elvitegravir-resistensassocierede substitutioner observeret hos 23 ud af 86 personer med evaluerbare genotypedata fra parrede baseline- og elvitegravir behandlingssvigtisolater (23/351 elvitegravir-behandlede personer, 6,6 %). Lignende rater for udvikling af resistens over for raltegravir forekom i hiv-1 fra personer, der blev behandlet med raltegravir (26/351 raltegravir-behandlede personer, 7,4 %). De mest almindelige substitutioner, der opstod i hiv-1-isolater fra elvitegravir-behandlede personer var T66I/A (n = 8), F92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) og N155H (n = 5) i integrase. I fænotyp analyser af hiv-1-isolater med resistenssubstitutioner fra elvitegravir-behandlede personer havde 14/20 (70 %) nedsat følsomhed over for elvitegravir og 12/20 (60 %) havde nedsat følsomhed over for raltegravir.

Klinisk erfaring

Hos behandlingserfarne, hiv-1-inficerede patienter

Virningen af elvitegravir er primært baseret på analyser til og med 96 uger fra et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie, studie GS-US-183-0145, hos behandlingserfarne hiv-1-inficerede patienter (n = 702).

I studie GS-US-183-0145 blev patienterne randomiseret 1:1 til at få enten elvitegravir (150 mg eller 85 mg) én gang dagligt eller raltegravir 400 mg to gange dagligt, hver administreret med et baggrundsregime (BR), der indeholdt en fuldt effektiv ritonavir-boosted proteasehæmmer (enten atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir eller tipranavir) og et andet middel. BR blev valgt af investigatoren baseret på genotype/fænotype-resistensundersøgelse og tidligere antiretroviral behandlingsanamnese. Randomisering blev stratificeret efter hiv-1-rna-niveau ved screening (≤ 100.000 kopier/ml eller > 100.000 kopier/ml) og klassen for det andet stof (NRTI eller andre klasser). Virologisk responsrate blev evalueret i begge behandlingsarme. Virologisk responsrate blev defineret som opnåelse af en ikke-påviselig virusbelastning (hiv-1-rna < 50 kopier/ml).

Baselinekarakteristika og behandlingsresultater til og med 96 uger for studie GS-US-183-0145 er anført i hhv. tabel 4 og 5.

Tabel 4: Demografiske og sygdomskaraktetika ved baseline for antiretroviral-behandlingserfarne, hiv-1-inficerede voksne personer i studie GS-US-183-0145

	Elvitegravir + baggrundsregime n = 351	Raltegravir + baggrundsregime n = 351
Demografiske karakteristika		
Medianalder, år (min.-maks.)	44 (20-78)	45 (19-74)
Køn		
Mand	83,2 %	80,9 %
Kvinde	16,8 %	19,1 %
Etnisk oprindelse		
Hvid	60,1 %	64,4 %
Sort/afroamerikaner	35,6 %	32,2 %
Asiatisk	2,6 %	1,4 %
Andet	1,7 %	2,0 %
Sygdomskaraktetika ved baseline		
Median plasma hiv-1-rna ved baseline (interval) log ₁₀ kopier/ml	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Procentdel af personer med virusbelastning > 100.000 kopier/ml	25,6	25,6
Median CD4+ celletal ved baseline (interval), celler/mm ³	227,0 (2,0-1.374,0)	215,0 (1,0-1.497,0)
Procentdel af personer med CD4+ celletal ≤ 200 celler/mm ³	44,4	44,9
Følsomhedsscore for genotype ved baseline ^a		
0	1 %	< 1 %
1	14 %	15 %
2	81 %	83 %
3	3 %	2 %

a Følsomhedsscores for genotype beregnes ved at lægge følsomhedsværdier for lægemidler sammen (1 = følsom; 0 = nedsat følsomhed) for alle lægemidler i baggrundsregimet ved baseline.

Tabel 5: Virologisk resultat af randomiseret behandling for studie GS-US-183-0145 ved uge 48 og uge 96 (snapshot-analyse)^a

	Uge 48		Uge 96	
	Elvitegravir + baggrunds- regime n = 351	Raltegravir + baggrunds- regime n = 351	Elvitegravir + baggrunds- regime n = 351	Raltegravir + baggrunds- regime n = 351
Virologisk succes Hiv-1-rna < 50 kopier/ml	60 %	58 %	52 %	53 %
Behandlingsforskel	2,2 % (95 % CI = -5,0 %, 9,3 %)		-0,5 % (95% CI = -7,9%, 6,8%)	
Virologisk svigt^b	33 %	32 %	36 %	31 %
Ingen virologiske data ved uge 48- eller uge 96-vinduet	7 %	11 %	12 %	16 %
Seponerede studiemedicin som følge af AE (adverse event) eller død ^c	2 %	5 %	3 %	7 %

	Uge 48		Uge 96	
	Elvitegravir + baggrunds- regime n = 351	Raltegravir + baggrunds- regime n = 351	Elvitegravir + baggrunds- regime n = 351	Raltegravir + baggrunds- regime n = 351
Seponerede studiemedicin som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv-1-rna < 50 kopier/ml ^d	4 %	5 %	8 %	9 %
Manglende data i tidsvinduet, men får studiemedicin	1 %	1 %	1 %	1 %

- a Uge 48 vindue er fra dag 309 til 364 (inklusive). Uge 96 vindue er fra dag 645 til 700 (inklusive).
- b Omfatter personer, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48 vinduet eller uge 96 vinduet, personer, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, personer med en virusbelastning på ≥ 50 kopier/ml på tidspunktet for ændring af baggrundsregimet, personer, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en virusbelastning på ≥ 50 kopier/ml.
- c Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.
- d Omfatter personer, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

Elvitegravir var non-inferior mht. opnåelse af hiv-1-rna < 50 kopier/ml sammenlignet med raltegravir.

Blandt personer med en følsomhedsscore for genotype ≤ 1 havde 76 % og 69 % hiv-1-rna < 50 kopier/ml ved uge 48 i behandlingsarmene for hhv. elvitegravir og raltegravir. Blandt personer med en følsomhedsscore for genotype > 1 havde 57 % og 56 % hiv-1-rna < 50 kopier/ml ved uge 48 i behandlingsarmene for hhv. elvitegravir og raltegravir.

I studie GS-US-183-0145 var den gennemsnitlige stigning i CD4+ celletal fra *baseline* ved uge 96 205 celler/mm³ hos patienter behandlet med elvitegravir, og 198 celler/mm³ hos patienter behandlet med raltegravir.

I studie GS-US-183-0145 påviste subgruppeanalyse af samtidigt administreret proteasehæmmer sammenlignelige rater for virologisk success for elvitegravir og raltegravir inden for hver proteasehæmmer-subgruppe ved uge 48 og uge 96 (hiv-1-rna < 50 kopier/ml) (tabel 6).

Tabel 6: Virologisk succes efter samtidigt administreret proteasehæmmer i studie GS-US-183-0145 ved uge 48 og uge 96 (snapshot-analyse)

			Elvitegravir versus raltegravir
Hiv-1-rna < 50 kopier/ml, n/N (%)	Elvitegravir (N = 351)	Raltegravir (N = 351)	Forskel i procent (95 % CI)^a
Virologisk succes ved uge 48			
Darunavir/ritonavir	126/202 (62,4 %)	122/207 (58,9 %)	3,4 % (-6,0 % til 12,9 %)
Lopinavir/ritonavir	39/68 (57,4 %)	37/68 (54,4 %)	2,9 % (-13,7 % til 19,6 %)
Atazanavir/ritonavir	34/61 (55,7 %)	28/51 (54,9 %)	0,8 % (-17,7 % til 19,3 %)
Fosamprenavir/ritonavir	8/14 (57,1 %)	10/18 (55,6 %)	1,6 % (-33,0 % til 36,2 %)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0 %)	5/7 (71,4 %)	-21,4 % (-73,6 % til 30,7 %)
Virologisk succes ved uge 96			
Darunavir/ritonavir	105/202 (52,0 %)	112/207 (54,1 %)	-2,1 % (-11,8 % til 7,5 %)
Lopinavir/ritonavir	36/68 (52,9 %)	37/68 (54,4 %)	-1,5 % (-18,2 % til 15,3 %)
Atazanavir/ritonavir	33/61 (54,1 %)	23/51 (45,1 %)	9,0 % (-9,5 % til 27,5 %)
Fosamprenavir/ritonavir	7/14 (50,0 %)	11/18 (61,1 %)	-11,1 % (-45,7 % til 23,4 %)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0 %)	3/7 (42,9 %)	7,1 % (-47,1 % til 61,4 %)

a Forskellen i andele og dets 95 % CI'er mellem randomiserede behandlingsgrupper er baseret på normal approksimation.

Selvom det lille antal kvindelige forsøgspersoner i studie GS-US-183-0145 var en begrænsning, blev der ved kønsopdelt subgruppeanalyse, at raterne for virologisk succes blandt kvinder ved uge 48 og 96 (hiv-1-rna < 50 kopier/ml) var numerisk lavere i behandlingsarmen med elvitegravir end i behandlingsarmen med raltegravir. Virologisk succesrate ved uge 48 for elvitegravir og raltegravir var hhv. 47,5 % (28/59) og 62,7 % (42/67) (forskel: -12,3 % [95 % CI: -30,1 % til 5,5 %]), for kvinder, og hhv. 62,3 % (182/292) og 56,3 % (160/284) (forskel: 5,3 % [95 % CI: -2,5 % til 13,2 %]) for mænd. Virologisk succesrate ved uge 96 for elvitegravir og raltegravir var hhv. 39,0 % (23/59) og 52,2 % (35/67) (forskel: -8,4 % [95 % CI: -26,1 % til 9,2 %]) for kvinder og hhv. 55,1 % (161/292) og 53,2 % (151/284) (forskel: 1,5 % [95 % CI: -6,5 % til 9,6 %]) for mænd.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med elvitegravir i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af hiv-1-infektion (se afsnit 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af ritonavir-boosted elvitegravir sammen med mad hos hiv-1-inficerede personer blev maksimale elvitegravir-plasmakoncentrationer observeret 4 timer efter dosering. Steady-state gennemsnitlige værdier for C_{max} , AUC_{tau} og C_{trough} (gennemsnit $\pm$ SD) efter flere doser af elvitegravir plus en ritonavir-boosted proteasehæmmer (150 mg elvitegravir med darunavir eller fosamprenavir, 85 mg elvitegravir med atazanavir eller lopinavir) hos hiv-1-inficerede personer var hhv. $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ og $0,38 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ for elvitegravir. Den absolutte orale biotilgængelighed er ikke fastlagt.

I forhold til fastende tilstand, resulterede administrationen af boosted elvitegravir som fikseret dosis i kombination 150 mg elvitegravir/150 mg cobicistat/200 mg emtricitabin/245 mg tenofoviridisoproxil sammen med et let måltid (ca. 373 kcal, 20 % fedtindhold) eller et måltid med højt fedtindhold (ca. 800 kcal, 50 % fedtindhold) i øgede eksponeringer af elvitegravir. For elvitegravir var C_{max} og AUC_{tau} øget med hhv. 22 % og 36 % sammen med et let måltid, mens de øgedes med hhv. 56 % og 91 % sammen med et måltid med højt fedtindhold.

Fordeling

Elvitegravir er 98-99 % bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationer i intervallet fra 1,0 ng/ml til 1,6 µg/ml. Forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blodet var 1,37.

Biotransformation

Elvitegravir gennemgår oxidativ metabolisme af CYP3A (primært), og glukuronidation via UGT1A1/3-enzymet (i mindre grad).

Ritonavir hæmmer CYP3A, og øger derved plasmakoncentrationerne af elvitegravir væsentligt. Administration af ritonavir (20-200 mg) én gang dagligt resulterer i en forhøjet elvitegravir-eksponering efter gentagen administration én gang dagligt, og elvitegravir-eksponering når et plateau med ca. 100 mg ritonavir. Yderligere stigninger i ritonavir-dosis resulterer ikke i yderligere stigninger i elvitegravir-eksponering. Vitekta er kun indiceret til anvendelse, når det administreres samtidigt med ritonavir som et boosting-middel.

Gennemsnitlig steady-state eksponering ($AUC_{0-\infty}$) af ikke-boosted elvitegravir er ~20% lavere efter flere doseringer *versus* en enkelt dosis, hvilket indikerer en beskedent autoinduktion af dets metabolisme. Efter boosting med ritonavir (100 mg) observeres nettohæmning af elvitegravirs metabolisme ved signifikant forhøjede systemiske eksponeringer (20 gange højere AUC), højere *trough*-koncentrationer og længere median eliminationshalveringstid (7,5 *versus* 3,5 timer).

Efter oral administration af en enkelt dosis af ritonavir-boosted [^{14}C]elvitegravir var elvitegravir det dominerende stof i plasma og udgjorde ca. 94 % og 61 % af den cirkulerende radioaktivitet ved hhv. 32 og 48 timer. Metabolitter produceret af aromatisk og alifatisk hydroxylering og glukuronidation er til stede i meget lave niveauer, og bidrager ikke til den samlede antivirale aktivitet af elvitegravir.

Elimination

Efter oral administration af ritonavir-boosted [^{14}C]elvitegravir blev 94,8 % af dosis genfundet i fæces i overensstemmelse med den hepatobiliære elimination af elvitegravir. 6,7 % af den administrerede dosis blev genfundet i urinen som metabolitter. Den mediane terminale halveringstid i plasma for ritonavir-boosted elvitegravir er ca. 8,7 til 13,7 timer.

Linearitet/non-linearitet

Elvitegravir-eksponering i plasma er non-linær og mindre end dosisproportionel, sandsynligvis pga. opløselighedsbegrænset absorption.

Ældre

Elvitegravirs farmakokinetik er ikke blevet helt evalueret hos ældre patienter (over 65 år).

Køn

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af køn for boosted elvitegravir.

Etnisk oprindelse

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af etnisk oprindelse for boosted elvitegravir.

Pædiatrisk population

Elvitegravirs farmakokinetik hos børn er ikke klarlagt.

Nedsat nyrefunktion

Et farmakokinetikstudie af boosted elvitegravir blev udført hos non-hiv-1-inficerede personer med svært nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance under 30 ml/min). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for elvitegravir hos personer med svært nedsat

nyrefunktion og hos raske personer. Dosisjustering af Vitekta er ikke nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Elvitegravir metaboliseres og udskilles primært i leveren. Et farmakokinetikstudie af boosted elvitegravir blev udført hos non-hiv-1-inficerede personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for elvitegravir hos personer med moderat nedsat leverfunktion og hos raske personer. Dosisjustering af Vitekta er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Virkningen af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) på elvitegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt.

Samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Ufuldstændige data fra en populationsfarmakokinetisk analyse (n = 56) viste, at infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus ikke medførte klinisk relevant ændring i eksponeringen for boosted elvitegravir.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. De maksimale doser af elvitegravir, der blev undersøgt i toksicitetsudviklingsstudier hos rotter og kaniner, svarede til eksponeringer der er hhv. ca. 29 gange og 0,2 gange den humane terapeutiske eksponering.

Elvitegravir var negativ i en *in vitro* bakteriel mutagenitetstest (Ames-test) og negativ i en *in vivo* mikronukleusanalyse med rotter ved doser op til 2.000 mg/kg. I en *in vitro* kromosomal aberrationstest var elvitegravir negativ med metabolisk aktivering. Et tre-ydigt respons blev imidlertid observeret uden aktivering.

Langvarige orale karcinogenicitetsstudier med elvitegravir viste ikke karcinogenicitet hos mus og rotter.

Det aktive stof elvitegravir nedbrydes ikke i miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Croscarmellosemagnesium
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydrat
Magnesiumstearat
MikrokrySTALLINSK cellulose
Natriumlaurylsulfat

Filmovertræk

Indigocarmin aluminiumpigment (E132)
Macrogol 3350 (E1521)
Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret) (E1203)
Talcum (E553B)
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)- tabletbeholder med børnesikret lukke indeholdende 30 filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelse: 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/883/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. november 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vitekta 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg elvitegravir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 10,9 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Grønne, trekantsformede, filmovertrukne tabletter, der måler 10,3 mm x 10,5 mm, og som på den ene side af tabletten er præget med "GSI" og tallet "150" på den anden side af tabletten.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vitekta, der administreres samtidigt med en ritonavir-boosted proteasehæmmer og sammen med andre antiretrovirale midler, er indiceret til behandling af infektion med humant immundefekt virus 1 (hiv-1) hos voksne, som er inficeret med hiv-1 uden kendte mutationer associeret med resistens over for elvitegravir (se pkt. 4.2 og 5.1)

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Dosering

Vitekta skal administreres i kombination med en ritonavir-boosted proteasehæmmer.

Produktesummet for den samtidigt administrerede ritonavir-boosted proteasehæmmer skal konsulteres.

Den anbefalede dosis af Vitekta er én 85 mg tablet eller én 150 mg tablet taget oralt én gang dagligt sammen med mad. Dosisvalget af Vitekta afhænger af den samtidigt administrerede proteasehæmmer (se tabel 1 og punkt 4.4 og 4.5). Der henvises til produktesummet for Vitekta 85 mg tabletter for oplysninger om anvendelse af 85 mg tabletten.

Vitekta bør administreres én gang dagligt som følger:

- Enten på samme tidspunkt som en ritonavir-boosted proteasehæmmer indgivet én gang dagligt
- Eller samtidigt med den første dosis af en ritonavir-boosted proteasehæmmer indgivet to gange dagligt.

Tabel 1: Anbefalede doseringsregimer

Vitekta dosis	Dosis af samtidigt administreret ritonavir-boosted proteasehæmmer
85 mg én gang dagligt	atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg én gang dagligt
	lopinavir 400 mg og ritonavir 100 mg to gange dagligt
150 mg én gang dagligt	darunavir 600 mg og ritonavir 100 mg to gange dagligt
	fosamprenavir 700 mg og ritonavir 100 mg to gange dagligt

Der foreligger ingen data til anbefaling af anvendelse af Vitekta med andre doseringsfrekvenser eller med andre hiv-1-proteasehæmmere end dem, der er anført i tabel 1.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Vitekta i mindre end 18 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Vitekta sammen med mad så snart som muligt, og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Vitekta i mere end 18 timer, og det næsten er tid til den næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Vitekta, skal der tages en ny tablet.

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger ingen data, hvorpå der kan laves en dosisanbefaling til patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Vitekta er ikke nødvendigt for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Vitekta er ikke nødvendigt hos patienter med let nedsat (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsat (Child-Pugh klasse B) leverfunktion. Elvitegravir er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Elvitegravirs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til under 18 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data.

Administration

Vitekta skal tages oralt, én gang dagligt, sammen med mad (se pkt. 5.2). Den filmovertrukne tablet må ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med de følgende lægemidler på grund af risikoen for svigtende virologisk respons og mulig udvikling af resistens (se pkt. 4.5):

- antiepileptika: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin
- antimykobakterielle lægemidler: rifampicin
- naturlægemidler: prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Anvendelse af Vitekta med andre hiv-1-proteasehæmmere eller doseringsfrekvenser end dem, der er anført i tabel 1, kan resultere i utilstrækkelige eller forhøjede plasmaniveauer af elvitegravir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Resistens

Elvitegravir-resistente vira viser i de fleste tilfælde krydsresistens over for integrase strand transfer-hæmmere raltegravir (se pkt. 5.1).

Elvitegravir har en relativ lav genetisk barriere over for resistens. Når det er muligt, skal Vitekta derfor administreres med en fuldt effektiv ritonavir-boosted proteasehæmmer og et andet fuldt effektivt antiretroviralt middel for at minimere risikoen for virologisk svigt og udvikling af resistens (se pkt. 5.1).

Samtidig administration af andre lægemidler

Elvitegravir metaboliseres primært af CYP3A. Samtidig administration af Vitekta med stærke CYP3A-inducere (inklusive prikbladet perikum [*Hypericum perforatum*], rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin) er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5). Samtidig administration af Vitekta med moderate CYP3A-inducere (inklusive, men ikke begrænset til efavirenz og bosentan) anbefales ikke (se pkt. 4.5).

På grund af behovet for samtidig administration af Vitekta med en ritonavir-boosted proteasehæmmer bør ordinerende læger konsultere produktresuméet for den samtidigt administrerede proteasehæmmer og ritonavir for at få en beskrivelse af kontraindicerede lægemidler og andre signifikante lægemiddelinteraktioner, der kan give potentielt livstruende bivirkninger eller svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens.

Det er påvist, at atazanavir/ritonavir og lopinavir/ritonavir forøger plasmakoncentrationerne af elvitegravir signifikant (se pkt. 4.5). Ved anvendelse i kombination med atazanavir/ritonavir og lopinavir/ritonavir, bør dosis af Vitekta reduceres fra 150 mg én gang dagligt til 85 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2). Der henvises til produktresuméet for Vitekta 85 mg tabletter.

Samtidig administration af Vitekta og relaterede aktive stoffer: Vitekta må kun anvendes i kombination med en ritonavir-boosted proteasehæmmer. Vitekta bør ikke anvendes med en proteasehæmmer, der er boosted med et andet middel, da doseringsanbefalingerne for disse kombinationer ikke er klarlagt. Boosting af elvitegravir med et andet middel end ritonavir kan resultere i suboptimale plasmakoncentrationer af elvitegravir og/eller af proteasehæmmere, der medfører svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens.

Vitekta bør ikke anvendes i kombination med andre produkter, der indeholder elvitegravir eller andre farmakokinetiske forstærkende midler end ritonavir.

Krav til kontraception

Kvindelige patienter i den fertile alder skal enten anvende hormonale antikonceptiva, der indeholder mindst 30 µg ethinylestradiol samt norgestimat som progestagen eller anvende anden sikker kontraceptionsmetode (se pkt. 4.5 og 4.6). Samtidig administration af elvitegravir og orale antikonceptiva, der indeholder andre progestagener end norgestimat er ikke undersøgt og bør derfor undgås.

Patienter, der tager østrogener som hormonerstatningsbehandling, skal overvåges klinisk for tegn på østrogenmangel (se pkt. 4.5).

Opportunistiske infektioner

Patienter, som får Vitekta eller anden antiretroviral behandling, har fortsat risiko for opportunistiske infektioner eller andre hiv-relaterede komplikationer og bør derfor følges nøje af læger, med erfaring i behandlingen af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Patienter med hiv, som samtidig er inficerede med hepatitis B- eller C-virus

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i antiretroviral behandling, er der en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske bivirkninger.

Lægerne bør konsultere aktuelle hiv-behandlingsretningslinjer for optimal håndtering af hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatitis B-virus (HBV).

Leversygdom

Elvitegravir er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Dosisjustering af Vitekta er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART), og disse patienter bør monitoreres i henhold til standard praksis. Ved tegn på forværring af leversygdom hos sådanne patienter, skal man overveje at seponere eller afbryde behandlingen.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller latente opportunistiske mikrober, som kan forårsage alvorlig sygdom eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller er behandlet med langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, høj Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør søge læge.

Hjælpstoffer

Vitekta indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (*Lapp Lactase Deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Interaktioner med CYP3A-inducere

Elvitegravir metaboliseres primært af CYP3A (se pkt. 5.2). Lægemidler, der er stærke (forårsager en > 5 gange stigning i substrateclearance) eller moderate (forårsager en 2-5 gange stigning i substrateclearance) inducere af CYP3A, forventes at nedsætte plasmakonzentrationerne af elvitegravir.

Samtidig brug kontraindiceret

Samtidig administration af Vitekta og lægemidler, der er stærke inducere af CYP3A er kontraindiceret, da det forventede fald i plasmakonzentrationer af elvitegravir kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens over for elvitegravir (se pkt. 4.3).

Samtidig brug anbefales ikke

Samtidig administration af Vitekta med lægemidler, der er moderate inducere af CYP3A (inklusive, men ikke begrænset til efavirenz og bosentan) anbefales ikke, da det forventede fald i plasmakonzentrationer af elvitegravir kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens over for elvitegravir (se pkt. 4.4).

Interaktioner, som kræver dosisjustering af Vitekta

Elvitegravir gennemgår oxidativ metabolisme af CYP3A (primært), og glukuronidation af UGT1A1/3-enzymet (i mindre grad). Samtidig administration af Vitekta med lægemidler, der er kraftige hæmmere af UGT1A1/3, kan resultere i forhøjede plasmakonzentrationer af elvitegravir, og dosisjusteringer kan være nødvendige. For eksempel er det påvist, at atazanavir/ritonavir og lopinavir/ritonavir (kraftige hæmmere af UGT1A1/3) forøger plasmakonzentrationerne af elvitegravir signifikant (se tabel 2). Ved anvendelse i kombination med atazanavir/ritonavir og lopinavir/ritonavir, bør Vitekta dosis på samme måde reduceres fra 150 mg én gang dagligt til 85 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2 og 4.4). Der henvises til produktresuméet for Vitekta 85 mg tabletter.

Andre interaktioner

Elvitegravir er en moderat inducer og kan potentielt inducere CYP2C9 og/eller inducerbare UGT-enzymet. Elvitegravir kan derfor reducere plasmakonzentrationen af substrater af CYP2C9 (f.eks. warfarin) eller UGT (f.eks. ethinylestradiol). Desuden har *in vitro*-studier vist, at elvitegravir er en svag til moderat inducer af CYP1A2-, CYP2C19- og CYP3A-enzymet. Elvitegravir kan også potentielt være en svag til moderat inducer af CYP2B6- og CYP2C8-enzymet, da disse enzymet reguleres på samme måde som CYP2C9 og CYP3A. Kliniske data viser imidlertid, at eksponeringen for methadon (som metaboliseres primært af CYP2B6 og CYP2C19) efter samtidig administration med boosted elvitegravir *versus* administration af methadon alene (se tabel 2) ikke ændres klinisk relevant.

Elvitegravir er et substrat for OATP1B1 og OATP1B3, og en hæmmer af OATP1B3 *in vitro*. Relevansen *in vivo* af disse interaktioner er uklar.

Interaktioner mellem elvitegravir og mulige samtidigt administrerede lægemidler ses i tabel 2 nedenfor (stigninger angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔"). Disse interaktioner er baseret på studier af lægemiddelinteraktioner eller forudsatte interaktioner pga. det forventede omfang af interaktion og muligheden for alvorlige bivirkninger eller svigtende terapeutisk virkning.

I de tilfælde hvor interaktioner er undersøgt, blev virkningen på Vitekta fastlagt ved at sammenligne farmakokinetikken af boosted elvitegravir (med anvendelse af enten ritonavir eller cobicistat som en farmakokinetisk forstærker) ved fravær og tilstedeværelse af det samtidigt administrerede lægemiddel. Der blev ikke undersøgt interaktioner med anvendelse af ikke-boosted elvitegravir. Bortset fra hvor det er angivet i tabel 2, var dosis af boosted elvitegravir og hvert samtidigt administrerede lægemiddel uændret, når de blev administreret alene eller i kombination. De farmakokinetiske parametre for de proteasehæmmere, der anføres i tabel 2, blev vurderet ved tilstedeværelsen af ritonavir.

Selvom der ikke foreligger umiddelbart forudsatte interaktioner mellem et lægemiddel og elvitegravir, kan der potentielt være interaktioner mellem et lægemiddel og ritonavir og/eller proteasehæmmeren administreret samtidigt med elvitegravir. Den ordinerende læge skal altid konsultere produktresuméet for ritonavir eller for proteasehæmmeren.

Tabel 2: Interaktioner mellem elvitegravir og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Hiv-proteasehæmmere		
Atazanavir (300 mg én gang dagligt) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Det er påvist, at atazanavir/ritonavir forøger plasmakoncentrationerne af elvitegravir signifikant. Elvitegravir: AUC: ↑ 100 % C _{max} : ↑ 85 % C _{min} : ↑ 188 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35 %	Ved brug i kombination med atazanavir bør dosis af Vitekta være 85 mg én gang dagligt. Ved brug i kombination med Vitekta er den anbefalede dosis atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg én gang dagligt. Der foreligger ingen data til anbefaling af dosering ved samtidig administration med andre doser af atazanavir (se pkt. 4.2).
Atazanavir (300 mg én gang dagligt) Elvitegravir (85 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↑ 38 %* Atazanavir: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** Sammenlignet med elvitegravir/ritonavir 150/100 mg én gang dagligt. ** sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300/100 mg én gang dagligt.	
Darunavir (600 mg to gange dagligt) Elvitegravir (125 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg to gange dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17 %	Ved brug i kombination med darunavir bør dosis af Vitekta være 150 mg én gang dagligt. Der foreligger ingen data til anbefaling af dosering ved samtidig administration med andre doser af darunavir (se pkt. 4.2).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
Fosamprenavir (700 mg to gange dagligt) Elvitegravir (125 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg to gange dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ved brug i kombination med fosamprenavir bør dosis af Vitekta være 150 mg én gang dagligt. Der foreligger ingen data til anbefaling af dosering ved samtidig administration med andre doser af fosamprenavir (se pkt. 4.2).
Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg mg to gange dagligt) Elvitegravir (125 mg én gang dagligt)	Det er påvist, at lopinavir/ritonavir forøger plasmakoncentrationerne af elvitegravir signifikant. Elvitegravir: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 52 % C _{min} : ↑ 138 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 %	Ved brug i kombination med lopinavir/ritonavir bør dosis af Vitekta være 85 mg én gang dagligt. Der foreligger ingen data til anbefaling af dosering ved samtidig administration med andre doser af lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.2).
Tipranavir (500 mg to gange dagligt) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (200 mg to gange dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tipranavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11 %	På grund af utilstrækkelige kliniske data kan elvitegravir i kombination med tipranavir ikke anbefales (se pkt. 4.2).
NRTI'er		
Didanosin (400 mg én gang dagligt) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Didanosin: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 16 %	Da didanosin administreres på tom mave, bør didanosin administreres mindst én time før eller to timer efter Vitekta (som administreres med mad). Klinisk overvågning anbefales.
Zidovudin (300 mg to gange dagligt) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zidovudin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med zidovudin.
Stavudin (40 mg én gang dagligt) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Stavudin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med stavudin.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
Abacavir (600 mg én gang dagligt) Elvitegravir (200 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abacavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med abacavir.
Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg én gang dagligt) Emtricitabin (200 mg én gang dagligt) Elvitegravir (50 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med tenofoviridisoproxilfumarat eller med emtricitabin.
NNRTI'er		
Efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt med elvitegravir. Samtidig administration af efavirenz og elvitegravir forventes at reducere plasmakoncentrationen af elvitegravir, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens.	Samtidig administration anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Etravirin (200 mg to gange dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Etravirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med etravirin.
Nevirapin	Interaktion er ikke undersøgt med elvitegravir. Samtidig administration af nevirapin og elvitegravir forventes at reducere plasmakoncentrationen af elvitegravir, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens.	Samtidig administration anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
Rilpivirin	Interaktion er ikke undersøgt med elvitegravir.	Samtidig administration af elvitegravir og rilpivirin forventes ikke at ændre plasmakoncentrationen af elvitegravir. Dosisjustering af Vitekta er derfor ikke nødvendig.
CCR5-antagonister		
Maraviroc (150 mg to gange dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Maraviroc: [§] AUC: ↑ 186 % C _{max} : ↑ 115 % C _{min} : ↑ 323 %	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med maraviroc. [§] Eksponering for maraviroc forøges signifikant pga. CYP3A-hæmning af ritonavir.
ANTACIDA		
Magnesium/aluminum-indeholdende antacidum-suspension (20 ml enkeltdosis) Elvitegravir (50 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir (antacidum-suspension indgivet ± 4 timer fra administration af elvitegravir): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir (samtidig antacida administration): AUC: ↓ 45 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 41 %	Elvitegravir plasmakoncentrationer er lavere med antacida på grund af lokal kompleksation i mave-tarmkanalen og ikke på grund af ændringer i gastrisk pH. Det anbefales at separere administrationen af Vitekta og antacida med mindst 4 timer.
KOSTTILSKUD		
Multivitamin-tilskud	Interaktion er ikke undersøgt med elvitegravir.	Da virkningen af kationisk kompleksation af elvitegravir ikke kan udelukkes ved samtidig administration med multivitamin-tilskud, anbefales det at separere administrationen af Vitekta og multivitamin-tilskud med mindst 4 timer.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon (85-120 mg én gang dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Cobivastat (150 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med methadon.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
Buprenorphin/Naloxon (16/4 mg til 24/6 mg dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorphin: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↑ 12 % C _{min} : ↑ 66 % Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med buprenorphin/naloxon.
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol (200 mg to gange dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67 % ↑ Ketoconazol [§]	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med ketoconazol. [§] Eksposering for ketoconazol forhøjes pga. CYP3A-hæmning af ritonavir.
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin (150 mg én gang hver anden dag) Elvitegravir (300 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	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 %** * sammenlignet med elvitegravir/ritonavir 300/100 mg én gang dagligt. ** sammenlignet med rifabutin 300 mg én gang dagligt. Samlet antimykobakteriel aktivitet blev øget med 50 %.	Samtidig administration af Vitekta og rifabutin anbefales ikke. Hvis kombinationen er nødvendig, er den anbefalede dosis rifabutin 150 mg 3 gange ugentligt på faste dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Dosisjustering af Vitekta er ikke nødvendig ved samtidig administration med en reduceret dosis af rifabutin. En yderligere dosisreduktion af rifabutin er ikke undersøgt. Det bør overvejes, at en dosis på 150 mg to gange ugentligt måske ikke giver en optimal eksposering over for rifabutin, hvilket i så fald fører til en risiko for resistens over for rifamycin og behandlingssvigt. [§] Eksposering for 25-O-desacetyl-rifabutin forhøjes pga. CYP3A-hæmning af ritonavir.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Interaktion er ikke undersøgt med elvitegravir. Koncentrationer af warfarin kan påvirkes ved samtidig administration af elvitegravir.	Det anbefales at overvåge den internationale normaliserede ratio (INR) ved samtidig administration af Vitekta. INR bør stadig overvåges i løbet af de første uger efter behandlingen med Vitekta stoppes.
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin (40 mg én gang dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med famotidin.
HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMERE		
Rosuvastatin (10 mg enkeltdosis) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C_{max}: ↑ 89 % C_{min}: ↑ 43 %	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med rosuvastatin.
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	Interaktion er ikke undersøgt med elvitegravir. Plasmakoncentrationer af OATP-substrater forventes ikke at ændres ved samtidig administration af elvitegravir. Plasmakoncentrationer af elvitegravir forventes ikke at ændres ved samtidig administration af OATP-substrater/hæmmere.	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin eller pravastatin.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af ritonavir-boosted elvitegravir
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215 mg én gang dagligt) Ethinylestradiol (0,025 mg én gang dagligt) Elvitegravir (150 mg én gang dagligt) Cobicistat (150 mg én gang dagligt) ¹	Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C _{max} : ↑ 108 % C _{min} : ↑ 167 % Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Der bør udvises forsigtighed, når Vitekta og hormonale antikonceptiva administreres samtidigt. De hormonale antikonceptiva bør indeholde mindst 30 µg ethinylestradiol og indeholde norgestimat som progestagenet, eller patienterne skal anvende en anden sikker kontraceptionsmetode (se pkt. 4.4 og 4.6). De langvarige virkninger af betydeligt øget progesteron-eksponering er ukendte. Samtidig administration af elvitegravir og orale antikonceptiva, der indeholder andre progestagener end norgestimat er ikke undersøgt og bør derfor undgås.
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol (40 mg én gang dagligt) Elvitegravir (50 mg én gang dagligt) Ritonavir (100 mg én gang dagligt)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Vitekta administreres samtidigt med omeprazol.

¹ Dette studie blev udført med en fastdosis-kombinationstablet elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder / kontrception til mænd og kvinder

Anvendelsen af Vitekta skal ledsages af sikker kontrception (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige kliniske data fra anvendelse af elvitegravir til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af elvitegravir hvad angår reproduktionstokicitet. Dog, var de maksimale dosis eksponeringer, der blev undersøgt hos kaniner, ikke højere end de vanligt terapeutiske dosis eksponeringer (se pkt. 5.3).

Vitekta bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med elvitegravir.

Amning

Det vides ikke om elvitegravir/metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter forsøg viser, at elvitegravir udskilles i mælk. Risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Vitekta må derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbørn frarådes hiv-inficerede kvinder altid amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af elvitegravir på fertilitet. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af elvitegravir på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen af elvitegravir på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Vurdering af bivirkninger er baseret på data fra et kontrolleret klinisk studie (GS-US-183-0145), hvori 712 hiv-1-inficerede, tidligere antiretrovirale behandlede voksne modtog elvitegravir (n= 354) eller raltegravir (n= 358), som hver blev administreret med et baggrundsregime, der bestod af en fuldt effektiv ritonavir-boosted proteasehæmmer og andre antiretrovirale midler. Ud af disse 712 patienter fik hhv. 543 (269 elvitegravir og 274 raltegravir) og 439 (224 elvitegravir og 215 raltegravir) mindst 48 og 96 ugers behandling.

De hyppigst indberettede bivirkninger ved elvitegravir var diarré (7,1 %) og kvalme (4,6 %) (se tabel 3).

Resumé af bivirkninger i tabelform

Elvitegravirs bivirkninger fra erfaring fra kliniske studier er opført i nedenstående tabel 3, efter systemorganklasse og frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter alvorlighed. De alvorligste bivirkninger er anført først. Frekvens er defineret som almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 3: Resumé af bivirkninger forbundet med elvitegravir baseret på erfaringer efter 96 uger fra klinisk studie GS-US-183-0145

Frekvens	Bivirkning
<i>Psyriske forstyrrelser:</i>	
Ikke almindelig:	selvmordstanker og selvmordsforsøg (hos patienter med en eksisterende anamnese med depression eller en psykisk sygdom), depression, søvnløshed
<i>Nervesystemet:</i>	
Almindelig:	hovedpine
Ikke almindelig:	svimmelhed, paræstesi, dødsghed, dysgeusi
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Almindelig:	abdominal smerter, diarré, opkastning, kvalme
Ikke almindelig:	dyspepsi, abdominal distension, flatulens
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig:	udslæt
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Almindelig:	træthed

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller latente opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom) er også observeret; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

Diarré

I studie GS-US-183-0145 blev diarré rapporteret som en bivirkning hos 7,1 % af personerne i elvitegravir-gruppen og hos 5,3 % af personerne i raltegravir-gruppen. Hos disse personer var diarréen let til moderat i sværhedsgrad og resulterede ikke i seponering af studiemedicinen.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data for børn under 18 år. Vitektea bør ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering, skal patienten overvåges for tegn på toksicitet. Behandling af overdosis med elvitegravir består i generelle understøttende behandling, herunder overvågning af vitale tegn samt observation af kliniske status.

Der findes ingen specifik antidot imod elvitegravir. Da elvitegravir i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at elvitegravir i signifikant grad vil fjernes ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; andre antivirale midler.
ATC-kode: J05AX11.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Elvitegravir er en hiv-1-integrase strand transfer-hæmmer (INSTI). Integrase er et hiv-1-kodet enzym, der er nødvendigt for viral replikation. Hæmning af integrase forhindrer integration af hiv-1-dna i det humane dna, og blokerer dannelsen af hiv-1-provirus og propagation af den virale infektion. Elvitegravir hæmmer ikke humane topoisomeraser I eller II.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Den antivirale aktivitet af elvitegravir imod laboratorie og kliniske hiv-1 isolater blev vurderet i lymfoblastoide celler, monocyt-/makrofag-celler og perifere lymfocytter i blodet. 50 % effektiv koncentrationsværdier (EC_{50}) forelå i intervallet fra 0,02 til 1,7 nM. Elvitegravir udviste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv-1-kladerne A, B, C, D, E, F, G og O (EC_{50} -værdier var i intervallet fra 0,1 til 1,5 nM) og aktivitet mod hiv-2 (EC_{50} af 0,53 nM). Elvitegravirs antivirale aktivitet *in vitro* i kombination med antiretrovirale lægemidler fra den nukleos(t)ide reverse transkriptasehæmmer (NRTI), non-nukleoside reverse transkriptasehæmmer (NNRTI), proteasehæmmer (PI), integrase strand transfer-hæmmer, fusionshæmmer eller CCR5 co-receptor antagonistklasser udviste ingen antagonisme.

Elvitegravir gav ingen hæmning af replikation af HBV eller HCV *in vitro*.

Resistens

I cellekultur

Hiv-1-isolater med nedsat følsomhed for elvitegravir kan selekteres i cellekultur. Fænotyperesistens over for elvitegravir var hyppigst forbundet med de primære integrasesubstitutioner T66I, E92Q og

Q148R. Yderligere integrasesubstitutioner, som blev observeret ved cellekultur selektion, omfattede H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q og R263K.

Krydsresistens

Elvitegravirresistente vira viste forskellige grader af krydsresistens over for integrase strand transfer-hæmmeren raltegravir, afhængigt af substitutionernes type og antal. Vira, der udtrykker T66I/A-substitutioner, bevarer følsomhed over for raltegravir, mens de fleste andre mønstre af elvitegravir-associerede substitutioner er forbundet med nedsat følsomhed over for raltegravir. Med undtagelse af Y143C/R/H er hiv-1 med de primære raltegravir-associerede substitutioner T66K, Q148H/K/R eller N155H i integrase forbundet med nedsat følsomhed for elvitegravir.

Hos behandlingserfarne patienter

I en analyse af hiv-1-isolater fra personer med behandlingssvigt i studie GS-US-183-0145 til og med uge 96 blev udviklingen af en eller flere primære elvitegravir-resistensassocierede substitutioner observeret hos 23 ud af 86 personer med evaluerbare genotypedata fra parrede baseline- og elvitegravir behandlingssvigtisolater (23/351 elvitegravir-behandlede personer, 6,6 %). Lignende rater for udvikling af resistens over for raltegravir forekom i hiv-1 fra personer, der blev behandlet med raltegravir (26/351 raltegravir-behandlede personer, 7,4 %). De mest almindelige substitutioner, der opstod i hiv-1-isolater fra elvitegravir-behandlede personer var T66I/A (n = 8), F92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) og N155H (n = 5) i integrase. I fænotyp analyser af hiv-1-isolater med resistenssubstitutioner fra elvitegravir-behandlede personer havde 14/20 (70 %) nedsat følsomhed over for elvitegravir og 12/20 (60 %) havde nedsat følsomhed over for raltegravir.

Klinisk erfaring

Hos behandlingserfarne, hiv-1-inficerede patienter

Virningen af elvitegravir er primært baseret på analyser til og med 96 uger fra et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie, studie GS-US-183-0145, hos behandlingserfarne hiv-1-inficerede patienter (n = 702).

I studie GS-US-183-0145 blev patienterne randomiseret 1:1 til at få enten elvitegravir (150 mg eller 85 mg) én gang dagligt eller raltegravir 400 mg to gange dagligt, hver administreret med et baggrundsregime (BR), der indeholdt en fuldt effektiv ritonavir-boosted proteasehæmmer (enten atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir eller tipranavir) og et andet middel. BR blev valgt af investigatoren baseret på genotype/fænotype-resistensundersøgelse og tidligere antiretroviral behandlingsanamnese. Randomisering blev stratificeret efter hiv-1-rna-niveau ved screening (≤ 100.000 kopier/ml eller > 100.000 kopier/ml) og klassen for det andet stof (NRTI eller andre klasser). Virologisk responsrate blev evalueret i begge behandlingsarme. Virologisk responsrate blev defineret som opnåelse af en ikke-påviselig virusbelastning (hiv-1-rna < 50 kopier/ml).

Baselinekarakteristika og behandlingsresultater til og med 96 uger for studie GS-US-183-0145 er anført i hhv. tabel 4 og 5.

Tabel 4: Demografiske og sygdomskaraktetika ved baseline for antiretroviral-behandlingserfarne, hiv-1-inficerede voksne personer i studie GS-US-183-0145

	Elvitegravir + baggrundsregime n = 351	Raltegravir + baggrundsregime n = 351
Demografiske karakteristika		
Medianalder, år (min.-maks.)	44 (20-78)	45 (19-74)
Køn		
Mand	83,2 %	80,9 %
Kvinde	16,8 %	19,1 %
Etnisk oprindelse		
Hvid	60,1 %	64,4 %
Sort/afroamerikaner	35,6 %	32,2 %
Asiatisk	2,6 %	1,4 %
Andet	1,7 %	2,0 %
Sygdomskaraktetika ved baseline		
Median plasma hiv-1-rna ved baseline (interval) log ₁₀ kopier/ml	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Procentdel af personer med virusbelastning > 100.000 kopier/ml	25,6	25,6
Median CD4+ celletal ved baseline (interval), celler/mm ³	227,0 (2,0-1.374,0)	215,0 (1,0-1.497,0)
Procentdel af personer med CD4+ celletal ≤ 200 celler/mm ³	44,4	44,9
Følsomhedsscore for genotype ved baseline ^a		
0	1 %	< 1 %
1	14 %	15 %
2	81 %	83 %
3	3 %	2 %

a Følsomhedsscores for genotype beregnes ved at lægge følsomhedsværdier for lægemidler sammen (1 = følsom; 0 = nedsat følsomhed) for alle lægemidler i baggrundsregimet ved baseline.

Tabel 5: Virologisk resultat af randomiseret behandling for studie GS-US-183-0145 ved uge 48 og uge 96 (snapshot-analyse)^a

	Uge 48		Uge 96	
	Elvitegravir + baggrunds- regime n = 351	Raltegravir + baggrunds- regime n = 351	Elvitegravir + baggrunds- regime n = 351	Raltegravir + baggrunds- regime n = 351
Virologisk succes Hiv-1-rna < 50 kopier/ml	60 %	58 %	52 %	53 %
Behandlingsforskel	2,2 % (95 % CI = -5,0 %, 9,3 %)		-0,5 % (95% CI = -7,9%, 6,8%)	
Virologisk svigt^b	33 %	32 %	36 %	31 %
Ingen virologiske data ved uge 48- eller uge 96-vinduet	7 %	11 %	12 %	16 %
Seponerede studiemedicin som følge af AE (adverse event) eller død ^c	2 %	5 %	3 %	7 %

	Uge 48		Uge 96	
	Elvitegravir + baggrunds- regime n = 351	Raltegravir + baggrunds- regime n = 351	Elvitegravir + baggrunds- regime n = 351	Raltegravir + baggrunds- regime n = 351
Seponerede studiemedicin som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv-1-rna < 50 kopier/ml ^d	4 %	5 %	8 %	9 %
Manglende data i tidsvinduet, men får studiemedicin	1 %	1 %	1 %	1 %

- a Uge 48 vindue er fra dag 309 til 364 (inklusive). Uge 96 vindue er fra dag 645 til 700 (inklusive).
- b Omfatter personer, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48 vinduet eller uge 96 vinduet, personer, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, personer med en virusbelastning på ≥ 50 kopier/ml på tidspunktet for ændring af baggrundsregimet, personer, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en virusbelastning på ≥ 50 kopier/ml.
- c Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.
- d Omfatter personer, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

Elvitegravir var non-inferior mht. opnåelse af hiv-1-rna < 50 kopier/ml sammenlignet med raltegravir.

Blandt personer med en følsomhedsscore for genotype ≤ 1 havde 76 % og 69 % hiv-1-rna < 50 kopier/ml ved uge 48 i behandlingsarmene for hhv. elvitegravir og raltegravir. Blandt personer med en følsomhedsscore for genotype > 1 havde 57 % og 56 % hiv-1-rna < 50 kopier/ml ved uge 48 i behandlingsarmene for hhv. elvitegravir og raltegravir.

I studie GS-US-183-0145 var den gennemsnitlige stigning i CD4+ celletal fra *baseline* ved uge 96 205 celler/mm³ hos patienter behandlet med elvitegravir, og 198 celler/mm³ hos patienter behandlet med raltegravir.

I studie GS-US-183-0145 påviste subgruppeanalyse af samtidigt administreret proteasehæmmer sammenlignelige rater for virologisk success for elvitegravir og raltegravir inden for hver proteasehæmmer-subgruppe ved uge 48 og uge 96 (hiv-1-rna < 50 kopier/ml) (tabel 6).

Tabel 6: Virologisk succes efter samtidigt administreret proteasehæmmer i studie GS-US-183-0145 ved uge 48 og uge 96 (snapshot-analyse)

			Elvitegravir versus raltegravir
Hiv-1-rna < 50 kopier/ml, n/N (%)	Elvitegravir (N = 351)	Raltegravir (N = 351)	Forskell i procent (95 % CI)^a
Virologisk succes ved uge 48			
Darunavir/ritonavir	126/202 (62,4 %)	122/207 (58,9 %)	3,4 % (-6,0 % til 12,9 %)
Lopinavir/ritonavir	39/68 (57,4 %)	37/68 (54,4 %)	2,9 % (-13,7 % til 19,6 %)
Atazanavir/ritonavir	34/61 (55,7 %)	28/51 (54,9 %)	0,8 % (-17,7 % til 19,3 %)
Fosamprenavir/ritonavir	8/14 (57,1 %)	10/18 (55,6 %)	1,6 % (-33,0 % til 36,2 %)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0 %)	5/7 (71,4 %)	-21,4 % (-73,6 % til 30,7 %)
Virologisk succes ved uge 96			
Darunavir/ritonavir	105/202 (52,0 %)	112/207 (54,1 %)	-2,1 % (-11,8 % til 7,5 %)
Lopinavir/ritonavir	36/68 (52,9 %)	37/68 (54,4 %)	-1,5 % (-18,2 % til 15,3 %)
Atazanavir/ritonavir	33/61 (54,1 %)	23/51 (45,1 %)	9,0 % (-9,5 % til 27,5 %)
Fosamprenavir/ritonavir	7/14 (50,0 %)	11/18 (61,1 %)	-11,1 % (-45,7 % til 23,4 %)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0 %)	3/7 (42,9 %)	7,1 % (-47,1 % til 61,4 %)

a Forskellen i andele og dets 95 % CI'er mellem randomiserede behandlingsgrupper er baseret på normal approksimation.

Selvom det lille antal kvindelige forsøgspersoner i studie GS-US-183-0145 var en begrænsning, blev der ved kønsopdelt subgruppeanalyse, at raterne for virologisk succes blandt kvinder ved uge 48 og 96 (hiv-1-rna < 50 kopier/ml) var numerisk lavere i behandlingsarmen med elvitegravir end i behandlingsarmen med raltegravir. Virologisk succesrate ved uge 48 for elvitegravir og raltegravir var hhv. 47,5 % (28/59) og 62,7 % (42/67) (forskell: -12,3 % [95 % CI: -30,1 % til 5,5 %]), for kvinder, og hhv. 62,3 % (182/292) og 56,3 % (160/284) (forskell: 5,3 % [95 % CI: -2,5 % til 13,2 %]) for mænd. Virologisk succesrate ved uge 96 for elvitegravir og raltegravir var hhv. 39,0 % (23/59) og 52,2 % (35/67) (forskell: -8,4 % [95 % CI: -26,1 % til 9,2 %]) for kvinder og hhv. 55,1 % (161/292) og 53,2 % (151/284) (forskell: 1,5 % [95 % CI: -6,5 % til 9,6 %]) for mænd.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med elvitegravir i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af hiv-1-infektion (se punkt 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af ritonavir-boosted elvitegravir sammen med mad hos hiv-1-inficerede personer blev maksimale elvitegravir-plasmakoncentrationer observeret 4 timer efter dosering. Steady-state gennemsnitlige værdier for C_{max} , AUC_{tau} og C_{trough} (gennemsnit ± SD) efter flere doser af elvitegravir plus en ritonavir-boosted proteasehæmmer (150 mg elvitegravir med darunavir eller fosamprenavir, 85 mg elvitegravir med atazanavir eller lopinavir) hos hiv-1-inficerede personer var hhv. $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ og $0,38 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ for elvitegravir. Den absolutte orale biotilgængelighed er ikke fastlagt.

I forhold til fastende tilstand, resulterede administrationen af boosted elvitegravir som fikseret dosis i kombination 150 mg elvitegravir/150 mg cobicistat/200 mg emtricitabin/245 mg tenofoviridisoproxil sammen med et let måltid (ca. 373 kcal, 20 % fedtindhold) eller et måltid med højt fedtindhold (ca. 800 kcal, 50 % fedtindhold) i øgede eksponeringer af elvitegravir. For elvitegravir var C_{max} og AUC_{tau} øget med hhv. 22 % og 36 % sammen med et let måltid, mens de øgedes med hhv. 56 % og 91 % sammen med et måltid med højt fedtindhold.

Fordeling

Elvitegravir er 98-99 % bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationer i intervallet fra 1,0 ng/ml til 1,6 µg/ml. Forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blodet var 1,37.

Biotransformation

Elvitegravir gennemgår oxidativ metabolisme af CYP3A (primært), og glukuronidation via UGT1A1/3-enzymet (i mindre grad).

Ritonavir hæmmer CYP3A, og øger derved plasmakoncentrationerne af elvitegravir væsentligt. Administration af ritonavir (20-200 mg) én gang dagligt resulterer i en forhøjet elvitegravir-eksponering efter gentagen administration én gang dagligt, og elvitegravir-eksponering når et plateau med ca. 100 mg ritonavir. Yderligere stigninger i ritonavir-dosis resulterer ikke i yderligere stigninger i elvitegravir-eksponering. Vitekta er kun indiceret til anvendelse, når det administreres samtidigt med ritonavir som et boosting-middel.

Gennemsnitlig steady-state eksponering ($AUC_{0-\infty}$) af ikke-boosted elvitegravir er ~20% lavere efter flere doseringer *versus* en enkelt dosis, hvilket indikerer en beskedent autoinduktion af dets metabolisme. Efter boosting med ritonavir (100 mg) observeres nettohæmning af elvitegravirs metabolisme ved signifikant forhøjede systemiske eksponeringer (20 gange højere AUC), høje *trough*-koncentrationer og længere median eliminationshalveringstid (7,5 *versus* 3,5 timer).

Efter oral administration af en enkelt dosis af ritonavir-boosted [^{14}C]elvitegravir var elvitegravir det dominerende stof i plasma og udgjorde ca. 94 % og 61 % af den cirkulerende radioaktivitet ved hhv. 32 og 48 timer. Metabolitter produceret af aromatisk og alifatisk hydroxylering og glukuronidation er til stede i meget lave niveauer, og bidrager ikke til den samlede antivirale aktivitet af elvitegravir.

Elimination

Efter oral administration af ritonavir-boosted [^{14}C]elvitegravir blev 94,8 % af dosis genfundet i fæces i overensstemmelse med den hepatobiliære elimination af elvitegravir. 6,7 % af den administrerede dosis blev genfundet i urinen som metabolitter. Den mediane terminale halveringstid i plasma for ritonavir-boosted elvitegravir er ca. 8,7 til 13,7 timer.

Linearitet/non-linearitet

Elvitegravir-eksponering i plasma er non-linær og mindre end dosisproportionel, sandsynligvis pga. opløselighedsbegrænset absorption.

Ældre

Elvitegravirs farmakokinetik er ikke blevet helt evalueret hos ældre patienter (over 65 år).

Køn

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af køn for boosted elvitegravir.

Etnisk oprindelse

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af etnisk oprindelse for boosted elvitegravir.

Pædiatrisk population

Elvitegravirs farmakokinetik hos børn er ikke klarlagt.

Nedsat nyrefunktion

Et farmakokinetikstudie af boosted elvitegravir blev udført hos non-hiv-1-inficerede personer med svært nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance under 30 ml/min). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for elvitegravir hos personer med svært nedsat

nyrefunktion og hos raske personer. Dosisjustering af Vitekta er ikke nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Elvitegravir metaboliseres og udskilles primært i leveren. Et farmakokinetikstudie af boosted elvitegravir blev udført hos non-hiv-1-inficerede personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for elvitegravir hos personer med moderat nedsat leverfunktion og hos raske personer. Dosisjustering af Vitekta er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Virkningen af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) på elvitegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt.

Samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Ufuldstændige data fra en populationsfarmakokinetisk analyse (n = 56) viste, at infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus ikke medførte klinisk relevant ændring i eksponeringen for boosted elvitegravir.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. De maksimale doser af elvitegravir, der blev undersøgt i toksicitetsudviklingsstudier hos rotter og kaniner, svarede til eksponeringer der er hhv. ca. 29 gange og 0,2 gange den humane terapeutiske eksponering.

Elvitegravir var negativ i en *in vitro* bakteriel mutagenitetstest (Ames-test) og negativ i en *in vivo* mikronukleusanalyse med rotter ved doser op til 2.000 mg/kg. I en *in vitro* kromosomal aberrationstest var elvitegravir negativ med metabolisk aktivering. Et tre-ydigt respons blev imidlertid observeret uden aktivering.

Langvarige orale karcinogenicitetsstudier med elvitegravir viste ikke karcinogenicitet hos mus og rotter.

Det aktive stof elvitegravir nedbrydes ikke i miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Croscarmellosecalcium
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydrat
Magnesiumstearat
MikrokrySTALLinsk cellulose
Natriumlaurylsulfat

Filmovertræk

Indigocarmin aluminiumpigment (E132)
Macrogol 3350 (E1521)
Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret) (E1203)
Talcum (E553B)
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)- tabletbeholder med børnesikret lukke indeholdende 30 filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelse: 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/883/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. november 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR PATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGS- TILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLEDENDE

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vitekta 85 mg filmovertrukne tabletter
Elvitegravir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 85 mg elvitegravir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter.
30 tabletter.

5. ANVENDELSMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/883/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Vitekta 85 mg [kun på den ydre emballage]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vitekta 150 mg filmovertrukne tabletter
Elvitegravir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg elvitegravir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter.
30 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/883/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Vitekta 150 mg [kun på den ydre emballage]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Vitekta 85 mg filmovertrukne tabletter Elvitegravir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. De kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, De får. Se sidst i punkt 4, hvordan De indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Vitekta
3. Sådan skal De tage Vitekta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Vitekta indeholder det aktive stof elvitegravir.

Vitekta er en **behandling for infektion med human immundefekt virus (hiv)** hos voksne i alderen 18 år og derover.

Vitekta skal altid tages sammen med visse former for anden hiv-medicin. Se punkt 3, *Sådan skal De tage Vitekta.*

Hiv-virus producerer et enzym kaldet hiv-integrase. Dette enzym hjælper viruset med at formere sig i cellerne i Deres krop. Vitekta stopper dette enzym og nedsætter mængden af hiv i Deres krop. Dette vil forbedre Deres immunsystem og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme forbundet med hiv-infektion.

Denne medicin helbreder ikke hiv-infektionen. Mens De tager Vitekta, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Vitekta

Tag ikke Vitekta

- Hvis De er allergisk over for elvitegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Vitekta (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).

- **Hvis De tager et af disse lægemidler:**
 - **carbamazepin, phenobarbital, phenytoin**, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald
 - **rifampicin**, anvendes til at forebygge og behandle tuberkulose og andre infektioner
 - **prikbladet perikum** (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst eller lægemidler, der indeholder det

→ Hvis noget af dette gælder for Dem, må De ikke tage Vitekta og De skal omgående fortælle Deres læge det.

Advarsler og forsigtighedsregler

Deres behandling med Vitekta bør kun påbegyndes af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Denne medicin helbreder ikke hiv-infektionen. Mens De tager Vitekta, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Kontakt lægen, før De tager Vitekta:

- **Hvis De har leverproblemer eller hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder hepatitis (gulsot).** Patienter med leversygdom, inklusiv kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem.

→ Hvis noget af dette gælder for Dem, skal De tale med lægen før De tager Vitekta.

Mens De tager Vitekta

Vær opmærksom på følgende:

- **ethvert tegn på betændelse eller infektion**
- **knogleproblemer**

→ Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De straks fortælle det til lægen. For yderligere oplysninger, se pkt. 4 i denne indlægsseddel.

Børn og unge

- **Denne medicin må ikke gives til børn og unge under 18 år.** Anvendelsen af Vitekta til børn og unge er ikke undersøgt endnu.

Brug af anden medicin sammen med Vitekta

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin, planlægger at tage anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler. Vitekta kan påvirke anden medicin, hvilket kan påvirke mængden af Vitekta eller anden medicin i Deres blod. Dette kan forhindre, at Deres medicin virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre.

Visse lægemidler bør aldrig indtages sammen med Vitekta:

- **carbamazepin, phenobarbital, phenytoin**, anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald
- **rifampicin**, anvendes til at forebygge og behandle tuberkulose og andre infektioner
- **prikbladet perikum** (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes til depression og angst) eller lægemidler, der indeholder det

Andre lægemidler, der anvendes til at behandle en hiv-infektion:

De bør ikke tage Vitekta med andre lægemidler, som indeholder:

- **cobicistat**
- **elvitegravir**

Kontakt lægen, hvis De tager:

- **efavirenz**
- **nevirapin**
- **didanosin** (se også punkt 3 i denne indlægsseddel)

→ Fortæl det altid til lægen, hvis De tager nogle af disse lægemidler mod hiv.

Andre typer lægemidler:

Kontakt lægen, hvis De tager:

- **rifabutin**, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner, herunder tuberkulose
- **warfarin**, anvendes til at fortynde blodet
- **p-piller**, der anvendes til at forebygge graviditet
- **bosentan**, der anvendes til at behandle pulmonal arteriel hypertension
- **syreneutraliserende midler**, der anvendes til at behandle mavesyrebrand og sure opstød, såsom aluminium/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat (se også punkt 3 i denne indlægsseddel)
- **multivitaminer**, anvendes som kosttilskud (se også punkt 3 i denne indlægsseddel).

→ Fortæl det altid til lægen, hvis noget af dette gælder for Dem.

→ Fortæl det altid til lægen, hvis De tager disse eller andre lægemidler. Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte Deres læge.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apoteks personalet til råds, før De tager nogen form for medicin.

- **Kvinder må ikke blive gravide**, mens de tager Vitekta.
- **Anvend sikker prævention**, mens De tager Vitekta.
- **Fortæl det altid til lægen, hvis De bliver gravid.** Hvis De er gravid, må De ikke tage Vitekta, medmindre De og Deres læge bestemmer, at det er klart nødvendigt. Deres læge vil drøfte de potentielle fordele og risici ved at tage Vitekta for Dem og Deres barn.

De må ikke amme, mens De er i behandling med Vitekta: Det er ukendt, om det aktive stof i denne medicin udskilles i mælken hos mennesker. Hvis De er en kvinde med hiv, anbefales det, at De ikke ammer for at undgå at overføre virus til barnet via mælken.

Vitekta indeholder lactose

Fortæl Deres læge, hvis De lider af lactoseintolerans eller er intolerant over for andre sukkerformer. Vitekta indeholder lactose. Hvis De er lactoseintolerant, eller hvis De har fået at vide, at De er intolerant over for nogle andre sukkerformer, skal De tale med Deres læge, før De tager denne medicin.

3. Sådan skal De tage Vitekta

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Det er for at sikre, at medicinen er fuldt ud effektiv, og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.

De skal altid tage Vitekta med én af følgende kombinationer af lægemidler:

- atazanavir og ritonavir
- darunavir og ritonavir
- fosamprenavir og ritonavir
- lopinavir/ritonavir

En dosis på 85 mg anbefales:

Hvis De tager Vitekta sammen med:

- atazanavir og ritonavir
- lopinavir/ritonavir

I disse kombinationer er dosis én 85 mg tablet hver dag sammen med mad. Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles. Tag 85 mg tabletten samtidigt med atazanavir og ritonavir, eller samtidigt med den første dosis af lopinavir/ritonavir.

En dosis på 150 mg anbefales:

Hvis De tager Vitekta sammen med:

- darunavir og ritonavir
- fosamprenavir og ritonavir

I disse kombinationer er dosis én 150 mg tablet hver dag sammen med mad. Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles. Tag 150 mg tabletten samtidigt med den første dosis af darunavir eller fosamprenavir og ritonavir. Se indlægssedlen til Vitekta 150 mg tabletter.

Hvis De også tager anden medicin:

Hvis De også tager didanosin, skal De tage det mindst 1 time før eller mindst 2 timer efter Vitekta.

Hvis De også tager et syrenreducerende middel, såsom aluminium-/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat, eller et multivitamin-tilskud, skal De tage det mindst 4 timer før eller mindst 4 timer efter Vitekta.

Hvis De har taget for meget Vitekta

Hvis De ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Vitekta, kan De have større risiko for at få bivirkninger med denne medicin (se pkt. 4 i denne indlægsseddel).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Vitekta

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Vitekta.

Hvis De har glemt at tage en dosis:

- **Hvis De kommer i tanker om det inden for 18 timer** efter det tidspunkt, De normalt tager Vitekta på, skal De tage tabletten så hurtigt som muligt. Tag altid tabletten sammen med mad. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt.

- **Hvis De kommer i tanker om det 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, De normalt tager Vitekta på, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis sammen med mad, til sædvanlig tid.

Hvis De kaster op mindre end 1 time efter, De har taget Vitekta, skal De tage en ny tablet sammen med mad.

Hold ikke op med at tage Vitekta

Hold ikke op med at tage Vitekta uden at tale med Deres læge. Hvis De holder op med at tage Vitekta, kan det i alvorlig grad påvirke Deres reaktion på fremtidig behandling. Hvis Vitekta stoppes uanset årsagen, skal De tale med Deres læge, før De igen begynder at tage Vitekta tabletter.

Når De snart ikke har mere af Vitekta, skal De bede om mere fra lægen eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da virusmængden igen kan begynde at stige, hvis medicinen stoppes, selv i kort tid. Sygdommen kan så blive sværere at behandle.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Når hiv-infektion behandles, er det ikke altid muligt at afgøre, om nogle af de uønskede virkninger er forårsaget af Vitekta eller af anden medicin, som De tager samtidigt, eller af selve hiv-infektionen.

Almindelige bivirkninger

(kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede patienter)

- mavesmerter
- opkastning
- udslæt
- hovedpine
- diarré
- utilpashed (kvalme)
- træthed.

Ikke almindelige bivirkninger

(kan opstå hos op til 1 ud af 100 behandlede patienter)

- selvmordstanker og selvmordsforsøg (hos patienter med tidligere depression eller psykiske problemer)
- depression
- søvnløshed (*insomnia*)
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider (*dyspepsi*)
- oppustethed
- afgang af tarmluft (*flatulens*)
- svimmelhed
- prikkende fornemmelse
- søvnighed
- abnorm smag.

→ **Kontakt lægen, hvis De tror De har nogle af disse bivirkninger.**

Andre bivirkninger, der kan observeres under hiv-behandling

Hyppigheden af de følgende bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hvis De har fremskreden hiv-infektion (aids) og har en infektion, kan De udvikle symptomer på infektion og betændelse eller forværring af symptomerne på en eksisterende infektion, når behandlingen med Vitekta påbegyndes. Disse symptomer kan indikere, at Deres krops forbedrede immunsystem bekæmper infektionen. Vær opmærksom på tegn på betændelse eller infektion, snart efter De starter med at tage Vitekta. Hvis De bemærker nogle tegn på betændelse eller infektion, **skal De straks fortælle det til lægen.** Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter De er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der er i antiretroviral kombinationsbehandling kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes *osteonekrose* (knoglevævsdød, forårsaget af manglende blodforsyning til knoglerne). Varigheden af indtagelsen af antiretroviral kombinationsbehandling, indtagelse af binyrebarkhormoner, alkoholforbrug, et meget svækket immunsystem og overvægt kan, blandt andet, være nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Tegn på osteonekrose er:
 - stivhed i led
 - smerter i led (især i hofter, knæ og skuldre)
 - bevægelsesbesvær.Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, **skal De fortælle det til lægen.**

Indberetning af bivirkninger

→ Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vitekta indeholder:

Aktivt stof: elvitegravir. Hver filmovertrukket tablet indeholder 85 mg elvitegravir.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Croscarmellosematrik, hydroxypropylcellulose, lactose (som monohydrat), magnesiumstearat, mikrokrySTALLINSK cellulose, natriumlaurylsulfat.

Filmovertræk:

Indigocarmin aluminiumpigment (E132), macrogol 3350 (E1521), polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret) (E1203), talcum (E553B), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Vitekta filmovertrukne tabletter er grønne, femkantsformede tabletter, som på den ene side er præget med "GSI" og tallet "85" på den anden side af tabletten.

Fås i en pakning, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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: + 420 222 191 546

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Vitekta 150 mg filmovertrukne tabletters Elvitegravir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. De kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, De får. Se sidst i punkt 4, hvordan De indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Vitekta
3. Sådan skal De tage Vitekta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Vitekta indeholder det aktive stof elvitegravir.

Vitekta er en **behandling for infektion med human immundefekt virus (hiv)** hos voksne i alderen 18 år og derover.

Vitekta skal altid tages sammen med visse former for anden hiv-medicin. Se punkt 3, *Sådan skal De tage Vitekta.*

Hiv-virus producerer et enzym kaldet hiv-integrase. Dette enzym hjælper viruset med at formere sig i cellerne i Deres krop. Vitekta stopper dette enzym og nedsætter mængden af hiv i Deres krop. Dette vil forbedre Deres immunsystem og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme forbundet med hiv-infektionen.

Denne medicin helbreder ikke hiv-infektionen. Mens De tager Vitekta, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Vitekta

Tag ikke Vitekta

- Hvis De er allergisk over for elvitegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Vitekta (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).

- **Hvis De tager et af disse lægemidler:**
 - **carbamazepin, phenobarbital, phenytoin**, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald
 - **rifampicin**, anvendes til at forebygge og behandle tuberkulose og andre infektioner
 - **prikbladet perikum** (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst eller lægemidler, der indeholder det

→ Hvis noget af dette gælder for Dem, må De ikke tage Vitekta og De skal omgående fortælle Deres læge det.

Advarsler og forsigtighedsregler

Deres behandling med Vitekta bør kun påbegyndes af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Denne medicin helbreder ikke hiv-infektionen. Mens De tager Vitekta, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Kontakt lægen, før De tager Vitekta:

- **Hvis De har leverproblemer eller hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder hepatitis (gulsot).** Patienter med leversygdom, inklusiv kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem.

→ Hvis noget af dette gælder for Dem, skal De tale med lægen før De tager Vitekta.

Mens De tager Vitekta

Vær opmærksom på følgende:

- **ethvert tegn på betændelse eller infektion**
- **knogleproblemer**

→ Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De straks fortælle det til lægen. For yderligere oplysninger, se pkt. 4 i denne indlægsseddel.

Børn og unge

- **Denne medicin må ikke gives til børn og unge under 18 år.** Anvendelsen af Vitekta til børn og unge er ikke undersøgt endnu.

Brug af anden medicin sammen med Vitekta

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin, planlægger at tage anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler. Vitekta kan påvirke anden medicin, hvilket kan påvirke mængden af Vitekta eller anden medicin i Deres blod. Dette kan forhindre, at Deres medicin virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre.

Visse lægemidler bør aldrig indtages sammen med Vitekta:

- **carbamazepin, phenobarbital, phenytoin**, anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald
- **rifampicin**, anvendes til at forebygge og behandle tuberkulose og andre infektioner
- **prikbladet perikum** (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes til depression og angst) eller lægemidler, der indeholder det

Andre lægemidler, der anvendes til at behandle en hiv-infektion:

De bør ikke tage Vitekta med andre lægemidler, som indeholder:

- **cobicistat**
- **elvitegravir**

Kontakt lægen, hvis De tager:

- **efavirenz**
- **nevirapin**
- **didanosin** (se også punkt 3 i denne indlægsseddel)

→ Fortæl det altid til lægen, hvis De tager nogle af disse lægemidler mod hiv.

Andre typer lægemidler:

Kontakt lægen, hvis De tager:

- **rifabutin**, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner, herunder tuberkulose
- **warfarin**, anvendes til at fortynde blodet
- **p-piller**, der anvendes til at forebygge graviditet
- **bosentan**, der anvendes til at behandle pulmonal arteriel hypertension
- **syreneutraliserende midler**, der anvendes til at behandle mavesyrebrand og sure opstød, såsom aluminium/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat (se også punkt 3 i denne indlægsseddel)
- **multivitaminer**, anvendes som kosttilskud (se også punkt 3 i denne indlægsseddel).

→ Fortæl det altid til lægen, hvis noget af dette gælder for Dem.

→ Fortæl det altid til lægen, hvis De tager disse eller andre lægemidler. Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte Deres læge.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apoteks personalet til råds, før De tager nogen form for medicin.

- **Kvinder må ikke blive gravide**, mens de tager Vitekta.
- **Anvend sikker prævention**, mens De tager Vitekta.
- **Fortæl det altid til lægen, hvis De bliver gravid.** Hvis De er gravid, må De ikke tage Vitekta, medmindre De og Deres læge bestemmer, at det er klart nødvendigt. Deres læge vil drøfte de potentielle fordele og risici ved at tage Vitekta for Dem og Deres barn.

De må ikke amme, mens De er i behandling med Vitekta: Det er ukendt, om det aktive stof i denne medicin udskilles i mælken hos mennesker. Hvis De er en kvinde med hiv, anbefales det, at De ikke ammer for at undgå at overføre virus til barnet via mælken.

Vitekta indeholder lactose

Fortæl Deres læge, hvis De lider af lactoseintolerans eller er intolerant over for andre sukkerformer. Vitekta indeholder lactose. Hvis De er lactoseintolerant, eller hvis De har fået at vide, at De er intolerant over for nogle andre sukkerformer, skal De tale med Deres læge, før De tager denne medicin.

3. Sådan skal De tage Vitekta

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Det er for at sikre, at medicinen er fuldt ud effektiv, og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.

De skal altid tage Vitekta med én af følgende kombinationer af lægemidler:

- atazanavir og ritonavir
- darunavir og ritonavir
- fosamprenavir og ritonavir
- lopinavir/ritonavir

En dosis er 150 mg anbefales:

Hvis De tager Vitekta sammen med:

- darunavir og ritonavir
- fosamprenavir og ritonavir

I disse kombinationer er dosis én 150 mg tablet hver dag sammen med mad. Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles. Tag 150 mg tabletten samtidigt med den første dosis af darunavir eller fosamprenavir og ritonavir.

En dosis på 85 mg anbefales:

Hvis De tager Vitekta sammen med:

- atazanavir og ritonavir
- lopinavir/ritonavir

I disse kombinationer er dosis én 85 mg tablet hver dag sammen med mad. Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles. Tag 85 mg tabletten samtidigt med atazanavir og ritonavir, eller samtidigt med den første dosis af lopinavir/ritonavir. Se indlægssedlen til Vitekta 85 mg tabletter.

Hvis De også tager anden medicin:

Hvis De også tager didanosin, skal De tage det mindst 1 time før eller mindst 2 timer efter Vitekta.

Hvis De også tager et syreneutraliserende middel, såsom aluminium-/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat, eller et multivitamin-tilskud, skal De tage det mindst 4 timer før eller mindst 4 timer efter Vitekta.

Hvis De har taget for meget Vitekta

Hvis De ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Vitekta, kan De have større risiko for at få bivirkninger med denne medicin (se pkt. 4 i denne indlægsseddel).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Vitekta

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Vitekta.

Hvis De har glemt at tage en dosis:

- **Hvis De kommer i tanker om det inden for 18 timer** efter det tidspunkt, De normalt tager Vitekta på, skal De tage tabletten så hurtigt som muligt. Tag altid tabletten sammen med mad. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt.

- **Hvis De kommer i tanker om det 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, De normalt tager Vitekta på, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis sammen med mad, til sædvanlig tid.

Hvis De kaster op mindre end 1 time efter, De har taget Vitekta, skal De tage en ny tablet sammen med mad.

Hold ikke op med at tage Vitekta

Hold ikke op med at tage Vitekta uden at tale med Deres læge. Hvis De holder op med at tage Vitekta, kan det i alvorlig grad påvirke Deres reaktion på fremtidig behandling. Hvis Vitekta stoppes uanset årsagen, skal De tale med Deres læge, før De igen begynder at tage Vitekta tabletter.

Når De snart ikke har mere af Vitekta, skal De bede om mere fra lægen eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da virusmængden igen kan begynde at stige, hvis medicinen stoppes, selv i kort tid. Sygdommen kan så blive sværere at behandle.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Når hiv-infektion behandles, er det ikke altid muligt at afgøre, om nogle af de uønskede virkninger er forårsaget af Vitekta eller af anden medicin, som De tager samtidigt, eller af selve hiv-infektionen.

Almindelige bivirkninger

(kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede patienter)

- mavesmerter
- opkastning
- udslæt
- hovedpine
- diarré
- utilpashed (kvalme)
- træthed.

Ikke almindelige bivirkninger

(kan opstå hos op til 1 ud af 100 behandlede patienter)

- selvmordstanker og selvmordsforsøg (hos patienter med tidligere depression eller psykiske problemer)
- depression
- søvnløshed (*insomnia*)
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider (*dyspepsi*)
- oppustethed
- afgang af tarmluft (*flatulens*)
- svimmelhed
- prikkende fornemmelse
- søvnighed
- abnorm smag.

→ **Kontakt lægen, hvis De tror De har nogle af disse bivirkninger.**

Andre bivirkninger, der kan observeres under hiv-behandling

Hyppigheden af de følgende bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hvis De har fremskreden hiv-infektion (aids) og har en infektion, kan De udvikle symptomer på infektion og betændelse eller forværring af symptomerne på en eksisterende infektion, når behandlingen med Vitekta påbegyndes. Disse symptomer kan indikere, at Deres krops forbedrede immunsystem bekæmper infektionen. Vær opmærksom på tegn på betændelse eller infektion, snart efter De starter med at tage Vitekta. Hvis De bemærker nogle tegn på betændelse eller infektion, **skal De straks fortælle det til lægen.** Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter De er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der er i antiretroviral kombinationsbehandling kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes *osteonekrose* (knoglevævsdød, forårsaget af manglende blodforsyning til knoglerne). Varigheden af indtagelsen af antiretroviral kombinationsbehandling, indtagelse af binyrebarkhormoner, alkoholforbrug, et meget svækket immunsystem og overvægt kan, blandt andet, være nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Tegn på osteonekrose er:
 - stivhed i led
 - smerter i led (især i hofter, knæ og skuldre)
 - bevægelsesbesvær.Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, **skal De fortælle det til lægen.**

Indberetning af bivirkninger

→ Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vitekta indeholder:

Aktivt stof: elvitegravir. Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg elvitegravir.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Croscarmellosematrik, hydroxypropylcellulose, lactose (som monohydrat), magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat.

Filmovertræk:

Indigocarmin aluminiumpigment (E132), macrogol 3350 (E1521), polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret) (E1203), talcum (E553B), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Vitekta filmovertrukne tabletter er grønne, trekantsformede tabletter, som på den ene side er præget med "GSI" og tallet "150" på den anden side af tabletten.

Fås i en pakning, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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: + 420 222 191 546

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.