

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vitekta 85 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 85 mg Elvitegravir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 6,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Grüne, fünfeckige Filmtablette mit den Abmessungen 8,9 mm x 7 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite die Zahl „85“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vitekta wird gleichzeitig mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor und anderen antiretroviralen Wirkstoffen zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen Elvitegravir assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Vitekta muss in Kombination mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor angewendet werden.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des gleichzeitig angewendeten, mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitors ist zu beachten.

Die empfohlene Dosis von Vitekta beträgt eine 85 mg-Tablette oder eine 150 mg-Tablette, die einmal täglich zum Essen eingenommen wird. Die Dosis von Vitekta richtet sich nach dem gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitor (siehe Tabelle 1 und Abschnitte 4.4 und 4.5). Bitte beachten Sie für die Anwendung der 150 mg-Tablette die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Vitekta 150 mg Filmtabletten.

Vitekta soll einmal täglich wie folgt angewendet werden:

- entweder zur selben Zeit wie ein einmal täglich angewendeter, mit Ritonavir geboosteter Proteaseinhibitor
- oder mit der ersten Dosis eines zweimal täglich angewendeten, mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitors.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierungsschemata

Dosis von Vitekta	Dosis des gleichzeitig angewendeten, mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitors
85 mg einmal täglich	Atazanavir 300 mg und Ritonavir 100 mg einmal täglich
	Lopinavir 400 mg und Ritonavir 100 mg zweimal täglich
150 mg einmal täglich	Darunavir 600 mg und Ritonavir 100 mg zweimal täglich
	Fosamprenavir 700 mg und Ritonavir 100 mg zweimal täglich

Es liegen keine Daten vor, die eine Empfehlung zur Anwendung von Vitekta mit anderen als den in Tabelle 1 angegebenen Dosierungshäufigkeiten oder anderen HIV-1-Proteaseinhibitoren erlauben.

Versäumte Einnahme

Wird die Einnahme von Vitekta um bis zu 18 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte die Einnahme zusammen mit Nahrung so bald wie möglich nachgeholt und das gewohnte Einnahmeschema fortgesetzt werden. Wird die Einnahme von Vitekta um mehr als 18 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte die versäumte Dosis nicht nachgeholt und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortgesetzt werden.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Vitekta erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten im Alter von über 65 Jahren erlauben (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Vitekta erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Vitekta bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Elvitegravir nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elvitegravir bei Kindern im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vitekta sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln, da sie potentiell zu einem Verlust des virologischen Ansprechens und einer Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.5):

- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin
- Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Die Anwendung von Vitekta mit anderen als den in Tabelle 1 angegebenen HIV-1-Proteaseinhibitoren oder Dosierungshäufigkeiten kann zu unzureichenden oder erhöhten Plasmaspiegeln von Elvitegravir und/oder der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen.

Resistenz

Elvitegravir-resistente Viren zeigen meist eine Kreuzresistenz gegenüber dem Integrase-Strangtransfer-Inhibitor Raltegravir (siehe Abschnitt 5.1).

Elvitegravir weist eine relativ niedrige genetische Barriere gegenüber Resistenzen auf. Deshalb sollte Vitekta möglichst mit einem voll aktiven und mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor und einem anderen voll aktiven antiretroviralen Wirkstoff angewendet werden, um die Möglichkeit eines virologischen Versagens und einer Resistenzentwicklung zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Elvitegravir wird vorwiegend durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Vitekta mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Vitekta mit mittelstarken CYP3A-Induktoren (u. a. Efavirenz, Bosentan) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Da Vitekta gleichzeitig mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor angewendet werden muss, sollte der verschreibende Arzt die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitors und von Ritonavir für die Beschreibung der kontraindizierten Arzneimittel und anderer signifikanter Arzneimittelwechselwirkungen, die zu potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und einer Resistenzentwicklung führen können, heranziehen.

Es wurde gezeigt, dass Atazanavir/Ritonavir und Lopinavir/Ritonavir die Plasmakonzentration von Elvitegravir signifikant erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Anwendung in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir und Lopinavir/Ritonavir sollte die Dosis von Vitekta von 150 mg einmal täglich auf 85 mg einmal täglich verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung von Vitekta und verwandten Wirkstoffen: Vitekta muss in Kombination mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor angewendet werden. Vitekta darf nicht mit einem Proteaseinhibitor angewendet werden, der mit einem anderen Wirkstoff geboostert wird, da für diese Kombinationen keine Dosierungsempfehlungen vorliegen. Das Boostern von Elvitegravir mit einem anderen Wirkstoff als Ritonavir kann zu nicht optimalen Plasmakonzentrationen von Elvitegravir

und/oder des Proteaseinhibitors führen, was einen Verlust der therapeutischen Wirkung und eine Resistenzentwicklung nach sich ziehen kann.

Vitekta darf nicht in Kombination mit Arzneimitteln angewendet werden, die Elvitegravir oder andere pharmakokinetische Booster (Verstärker) als Ritonavir enthalten.

Vorschriften zur Kontrazeption

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten entweder ein hormonelles Kontrazeptivum mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol und mit Norgestimat als Gestagen oder eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Die gleichzeitige Anwendung von Elvitegravir und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.

Patientinnen, die Östrogene als Hormonsubstitutionstherapie anwenden, sollen klinisch auf Anzeichen von Östrogenmangel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Vitekta oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können dennoch opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.

HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.

Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion (HBV) sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.

Lebererkrankung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Elvitegravir nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Anpassung der Dosierung von Vitekta erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach

Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Sonstige Bestandteile

Vitekta enthält Lactose. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wechselwirkungen mit CYP3A-Induktoren

Elvitegravir wird vorwiegend durch CYP3A metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Von Arzneimitteln, die starke bzw. mittelstarke Induktoren von CYP3A sind (d. h. die zur Steigerung der Substrat-Clearance auf mehr als das Fünffache bzw. auf das Zwei- bis Fünffache führen), ist zu erwarten, dass sie eine Herabsetzung der Plasmakonzentration von Elvitegravir bewirken.

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Die gleichzeitige Anwendung von Vitekta mit Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A sind, ist kontraindiziert, da die zu erwartende Herabsetzung der Plasmakonzentration von Elvitegravir zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und einer Resistenzentwicklung gegen Elvitegravir führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Die gleichzeitige Anwendung von Vitekta mit Arzneimitteln, die mittelstarke Induktoren von CYP3A sind (u. a. Efavirenz, Bosentan), wird nicht empfohlen, da die zu erwartende Herabsetzung der Plasmakonzentration von Elvitegravir zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und einer Resistenzentwicklung gegen Elvitegravir führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen, die eine Dosisanpassung von Vitekta erfordern

Elvitegravir wird oxidativ durch CYP3A metabolisiert (Hauptabbauweg) und durch UGT1A1/3-Enzyme glucuronidiert (Nebenabbauweg). Die gleichzeitige Anwendung von Vitekta mit Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von UGT1A1/3 sind, kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Elvitegravir führen und Dosisanpassungen erforderlich machen. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass Atazanavir/Ritonavir und Lopinavir/Ritonavir (starke UGT1A1/3-Inhibitoren) die Plasmakonzentration von Elvitegravir signifikant erhöhen (siehe Tabelle 2). Folglich sollte bei Anwendung in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir und Lopinavir/Ritonavir die Dosis von Vitekta von 150 mg einmal täglich auf 85 mg einmal täglich verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Weitere Wechselwirkungen

Elvitegravir ist ein mittelstarker Induktor und hat das Potential, CYP2C9 und/oder induzierbare UGT-Enzyme zu induzieren. Elvitegravir kann daher eine Verringerung der Plasmakonzentrationen von CYP2C9-Substraten (wie z. B. Warfarin) oder UGT-Substraten (wie z. B. Ethinylestradiol) verursachen. Darüber hinaus haben *In-vitro*-Studien gezeigt, dass Elvitegravir ein schwacher bis mittelstarker Induktor von CYP1A2-, CYP2C19- und CYP3A-Enzymen ist. Elvitegravir hat auch das Potential, ein schwacher bis mittelstarker Induktor von CYP2B6- und CYP2C8-Enzymen zu sein, da diese Enzyme in ähnlicher Weise wie CYP2C9 und CYP3A reguliert werden. Klinische Daten haben jedoch gezeigt, dass es keine klinisch relevanten Veränderungen hinsichtlich der Exposition gegenüber Methadon (das vorwiegend über CYP2B6 und CYP2C19 metabolisiert wird) nach gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Elvitegravir im Vergleich zur Anwendung von Methadon allein gibt (siehe Tabelle 2).

In vitro ist Elvitegravir ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3 sowie ein Inhibitor von OATP1B3. Die Relevanz dieser Wechselwirkungen *in vivo* ist unklar.

Wechselwirkungen zwischen Elvitegravir und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die Angaben basieren entweder auf Wechselwirkungsstudien oder auf prognostizierten Wechselwirkungen aufgrund des zu erwartenden Ausmaßes der Interaktion sowie des Potentials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder des Verlusts der therapeutischen Wirkung.

Bei der Untersuchung der Wechselwirkungen wurden die Auswirkungen auf Vitekta durch den Vergleich der Pharmakokinetik von geboostertem Elvitegravir (entweder mit Ritonavir oder mit Cobicistat als pharmakokinetischem Booster) in Abwesenheit und in Anwesenheit des jeweiligen gleichzeitig angewendeten Arzneimittels ermittelt. Wechselwirkungen mit nicht-geboostertem Elvitegravir wurden nicht untersucht. Sofern in Tabelle 2 nicht anders angegeben, war die Dosis von geboostertem Elvitegravir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels bei alleiniger Anwendung oder in Kombination gleich. Die pharmakokinetischen Parameter der in Tabelle 2 aufgeführten Proteaseinhibitoren wurden in Anwesenheit von Ritonavir erhoben.

Auch wenn es zwischen einem Arzneimittel und Elvitegravir keine tatsächlichen oder prognostizierten Wechselwirkungen gibt, kann es zwischen dem Arzneimittel und Ritonavir und/oder dem gleichzeitig mit Elvitegravir angewendeten Proteaseinhibitor zu Wechselwirkungen kommen. Der verschreibende Arzt sollte stets die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ritonavir und des Proteaseinhibitors beachten.

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Elvitegravir und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir-geboostertem Elvitegravir
ANTIRETROVIRALE WIRKSTOFFE		
HIV-Proteaseinhibitoren		
Atazanavir (300 mg einmal täglich) Elvitegravir (200 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Es wurde gezeigt, dass Atazanavir/Ritonavir die Plasmakonzentration von Elvitegravir signifikant erhöhen. Elvitegravir: AUC: ↑ 100 % C _{max} : ↑ 85 % C _{min} : ↑ 188 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35 %	Bei Anwendung in Kombination mit Atazanavir sollte die Dosis von Vitekta 85 mg einmal täglich betragen. Bei Anwendung in Kombination mit Vitekta beträgt die empfohlene Dosis von Atazanavir 300 mg zusammen mit Ritonavir 100 mg, je einmal täglich. Es liegen keine Daten für eine Dosierungsempfehlung bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Dosen von Atazanavir vor (siehe Abschnitt 4.2).
Atazanavir (300 mg einmal täglich) Elvitegravir (85 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↑ 38 %* Atazanavir: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** *verglichen mit Elvitegravir/Ritonavir 150/100 mg einmal täglich. *verglichen mit Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich.	
Darunavir (600 mg zweimal täglich) Elvitegravir (125 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg zweimal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17 %	Bei Anwendung in Kombination mit Darunavir sollte die Dosis von Vitekta 150 mg einmal täglich betragen. Es liegen keine Daten für eine Dosierungsempfehlung bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Dosen von Darunavir vor (siehe Abschnitt 4.2).
Fosamprenavir (700 mg zweimal täglich) Elvitegravir (125 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg zweimal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Bei Anwendung in Kombination mit Fosamprenavir sollte die Dosis von Vitekta 150 mg einmal täglich betragen. Es liegen keine Daten für eine Dosierungsempfehlung bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Dosen von Fosamprenavir vor (siehe Abschnitt 4.2).

Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg zweimal täglich) Elvitegravir (125 mg einmal täglich)	Es wurde gezeigt, dass Lopinavir/Ritonavir die Plasmakonzentration von Elvitegravir signifikant erhöhen. Elvitegravir: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 52 % C _{min} : ↑ 138 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 %	Bei Anwendung in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir sollte die Dosis von Vitekta 85 mg einmal täglich betragen. Es liegen keine Daten für eine Dosierungsempfehlung bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Dosen von Lopinavir/Ritonavir vor (siehe Abschnitt 4.2).
Tipranavir (500 mg zweimal täglich) Elvitegravir (200 mg einmal täglich) Ritonavir (200 mg zweimal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tipranavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11 %	Aufgrund unzureichender klinischer Daten wird die Kombination von Elvitegravir und Tipranavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).
NRTI		
Didanosin (400 mg einmal täglich) Elvitegravir (200 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Didanosin: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 16 %	Da Didanosin auf leeren Magen eingenommen wird, sollte Didanosin mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach Vitekta (das zum Essen eingenommen wird) eingenommen werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
Zidovudin (300 mg zweimal täglich) Elvitegravir (200 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zidovudin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Zidovudin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Stavudin (40 mg einmal täglich) Elvitegravir (200 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Stavudin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Stavudin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Abacavir (600 mg einmal täglich) Elvitegravir (200 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abacavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Abacavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich) Emtricitabin (200 mg einmal täglich) Elvitegravir (50 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Tenofovirdisoproxilfumarat oder Emtricitabin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
NNRTI		
Efavirenz	Wechselwirkungen mit Elvitegravir wurden nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Elvitegravir die Plasmakonzentration von Elvitegravir verringert, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und einer Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin (200 mg zweimal täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Etravirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Etravirin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Nevirapin	Wechselwirkungen mit Elvitegravir wurden nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin und Elvitegravir die Plasmakonzentration von Elvitegravir verringert, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und einer Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin	Wechselwirkungen mit Elvitegravir wurden nicht untersucht.	Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Elvitegravir und Rilpivirin zu einer Änderung der Plasmakonzentration von Elvitegravir führt. Eine Dosisanpassung von Vitekta ist daher nicht erforderlich.

CCR5-Antagonisten		
Maraviroc (150 mg zweimal täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Maraviroc: [§] AUC: ↑ 186 % C _{max} : ↑ 115 % C _{min} : ↑ 323 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Maraviroc ist keine Dosisanpassung erforderlich. [§] Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir ist die Maraviroc-Exposition signifikant erhöht.
ANTAZIDA		
Magnesium-/Aluminiumhaltige antazide Suspension (20 ml Einzeldosis) Elvitegravir (50 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir (bei Einnahme der antaziden Suspension mit ± 4 Stunden Abstand zur Anwendung von Elvitegravir): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir (bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Antazidum): AUC: ↓ 45 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 41 %	Die Plasmakonzentration von Elvitegravir ist bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida infolge lokaler Komplexbildung im Gastrointestinaltrakt um 1 nicht aufgrund von Veränderungen des gastrischen pH-Werts verringert. Es wird empfohlen, Vitekta und Antazida mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen.
NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL		
Multivitaminpräparate	Wechselwirkungen mit Elvitegravir wurden nicht untersucht.	Da bei gleichzeitiger Anwendung mit Multivitaminpräparaten der Effekt einer kationischen Komplexbildung durch Elvitegravir nicht ausgeschlossen werden kann, wird empfohlen, Vitekta und Multivitaminpräparate mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen.
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon (80-120 mg einmal täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Methadon ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Buprenorphin/Naloxon (16/4 mg bis 24/6 mg täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorphin: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↑ 12 % C _{min} : ↑ 66 % Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Buprenorphin/Naloxon ist keine Dosisanpassung erforderlich.

ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67 % ↑ Ketoconazol [§]	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Ketoconazol ist keine Dosisanpassung erforderlich. [§] Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir ist die Ketoconazol-Exposition erhöht.
HCV-Proteaseinhibitoren		
Telaprevir (750 mg dreimal täglich)/ Elvitegravir (85 mg einmal täglich) Atazanavir (300 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Telaprevir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 40 %* *verglichen mit Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg plus Elvitegravir 85 mg einmal täglich.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta mit Ritonavir geboostertem Atazanavir und Telaprevir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifabutin (150 mg einmal alle zwei Tage) Elvitegravir (300 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* Rifabutin: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔**	Die gleichzeitige Anwendung von Vitekta und Rifabutin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg 3-mal pro Woche an festen Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag).
	25-O-Desacetyl-Rifabutin: [§] AUC: ↑ 851 %** C _{max} : ↑ 440 %** C _{min} : ↑ 1.836 %** *verglichen mit Elvitegravir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich. **verglichen mit Rifabutin 300 mg einmal täglich. Die antimykobakterielle Gesamtaktivität war um 50 % erhöht.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit einer reduzierten Dosis von Rifabutin ist keine Dosisanpassung von Vitekta erforderlich. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko der Entwicklung einer Rifamycin-Resistenz und zu Therapieversagen kommen kann. [§] Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir ist die 25-O-Desacetyl-Rifabutin-Exposition erhöht.

ANTIKOAGULANZIEN		
Warfarin	Wechselwirkungen mit Elvitegravir wurden nicht untersucht. Die Warfarin-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von Elvitegravir beeinflusst werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta wird empfohlen, die INR (Internationale Normalisierte Ratio) zu überwachen. Nach Absetzen von Vitekta sollte die INR noch einige Wochen lang überwacht werden.
H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Famotidin (40 mg einmal täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Famotidin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
HMG-COA-REDUKTASEHEMMER		
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C_{max}: ↑ 89 % C_{min}: ↑ 43 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Rosuvastatin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	Wechselwirkungen mit Elvitegravir wurden nicht untersucht. Es ist nicht zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von OATP (<i>organic anion-transporting polypeptide</i>)-Substraten durch die gleichzeitige Anwendung von Elvitegravir verändern. Es ist nicht zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Elvitegravir durch die gleichzeitige Anwendung von OATP-Substraten/-Inhibitoren verändert.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin oder Pravastatin ist keine Dosisanpassung erforderlich.

ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215 mg einmal täglich) Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Cobicistat (150 mg einmal täglich) ¹	Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C_{max}: ↑ 108 % C_{min}: ↑ 167 % Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 44 % Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und einem hormonellen Kontrazeptivum ist Vorsicht geboten. Das hormonelle Kontrazeptivum sollte mindestens 30 µg Ethinylestradiol und Norgestimat als Gestagen enthalten, oder die Patientinnen sollten eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Die langfristigen Auswirkungen der erheblich erhöhten Progesteron-Exposition sind nicht bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von Elvitegravir und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.
PROTONENPUMPENHEMMER		
Omeprazol (40 mg einmal täglich) Elvitegravir (50 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Omeprazol ist keine Dosisanpassung erforderlich.

¹ Diese Studie wurde mit der Fixkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Vitekta muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Elvitegravir bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Elvitegravir in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Die bei Kaninchen untersuchten maximalen Expositionen waren jedoch nicht höher als die therapeutischen Expositionen (siehe Abschnitt 5.3).

Vitekta darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Elvitegravir aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Elvitegravir/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten von der Ratte zeigten, dass Elvitegravir in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll Vitekta während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.

Fertilität

Daten am Menschen zum Einfluss auf die Fertilität von Elvitegravir sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Elvitegravir in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Elvitegravir auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf den Daten einer kontrollierten klinischen Studie (GS-US-183-0145), in der 712 HIV-1-infizierte, antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit Elvitegravir (n = 354) oder Raltegravir (n = 358) behandelt wurden, wobei alle Patienten eine Hintergrundtherapie mit einem voll aktiven mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor und anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten. Von diesen 712 Patienten erhielten 543 (269 Elvitegravir und 274 Raltegravir) eine Behandlung über mindestens 48 Wochen und 439 (224 Elvitegravir und 215 Raltegravir) eine Behandlung über mindestens 96 Wochen.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen unter Elvitegravir waren Diarrhoe (7,1 %) und Übelkeit (4,0 %) (siehe Tabelle 3).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind Nebenwirkungen von Elvitegravir aus den Daten der klinischen Studie nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) oder gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen von Elvitegravir aus den Daten der klinischen Studie GS-US-183-0145 über 96 Wochen

Häufigkeit	Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen:	
Gelegentlich	Suizidgedanken und Suizidversuch (bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischer Erkrankung), Depression, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems:	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Schwindelgefühl, Parästhesie, Somnolenz, Dysgeusie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Häufig	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Gelegentlich	Dyspepsie, Völlegefühl, Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	
Häufig	Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Häufig	Müdigkeit

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Diarrhoe

In der Studie GS-US-183-0145 wurde Diarrhoe als Nebenwirkung bei 7,1 % der mit Elvitegravir und 5,3 % der mit Raltegravir behandelten Patienten beobachtet. Die Diarrhoe war bei diesen Patienten von geringem bis mittlerem Schweregrad und führte in keinem Fall zum Absetzen der Studienmedikation.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Vitekta wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu beobachten. Die Behandlung einer Überdosierung mit Elvitegravir umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen wie die Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Elvitegravir. Da Elvitegravir größtenteils an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in nennenswertem Ausmaß eliminiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; andere antivirale Mittel. ATC-Code: J05AX11.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Elvitegravir ist ein HIV-1-Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI). Die Integrase ist ein von HIV-1 kodiertes Enzym, das für die Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung dieser Integrase verhindert den Einbau der HIV-1-DNA in die genomische Wirts-DNA und blockiert so die Bildung des HIV-1-Provirus und die Ausbreitung der Virusinfektion. Elvitegravir hemmt die humanen Topoisomerasen I und II nicht.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Wirkung von Elvitegravir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zellen, Monozyten/Makrophagen und Lymphozyten des peripheren Blutes

untersucht; die Werte der mittleren effektiven Konzentration (EC_{50}) lagen im Bereich von 0,02 bis 1,7 nM. In Zellkulturen zeigte Elvitegravir antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F, G und O (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,1 bis 1,3 nM) und gegen HIV-2 (EC_{50} -Wert von 0,53 nM). Die antivirale Aktivität *in vitro* von Elvitegravir zeigte bei Kombination mit antiretroviralen Arzneimitteln aus den Klassen der nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Proteaseinhibitoren (PI), Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren, Fusionsinhibitoren oder CCR5-Korezeptor-Antagonisten keinen Antagonismus.

Elvitegravir hemmte die Replikation von HBV oder HCV *in vitro* nicht.

Resistenz

In Zellkulturen

In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir selektiert. Die phänotypische Resistenz gegen Elvitegravir war am häufigsten mit den primären Integrase-Substitutionen T66I, E92Q und Q148R assoziiert. Weitere Integrase-Substitutionen, die in der Zellkulturselektion identifiziert wurden, waren H51Y, F121Y, S147G, S153Y, I157Q und R263K.

Kreuzresistenz

Elvitegravir-resistente Viren zeigen je nach Art und Anzahl der Substitutionen eine unterschiedlich stark ausgeprägte Kreuzresistenz gegenüber dem Integrase-Strangtransfer-Inhibitor Raltegravir. Viren, die eine T66I/A-Substitution aufweisen, sind weiterhin empfindlich gegenüber Raltegravir, während die meisten anderen Elvitegravir-assoziierten Substitutionsmuster mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir einhergehen. Mit Ausnahme von Y143C/R/H geht HIV-1 mit den primären Raltegravir-assoziierten Substitutionen T66K, Q148H/K/R oder N155H in der Integrase mit einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir einher.

Bei vorbehandelten Patienten

In einer Analyse von HIV-1-Isolaten von Patienten der Studie GS-US-183-0145, bei denen die Therapie bis Woche 96 versagt hatte, wurde bei 23 der 86 Patienten mit auswertbaren genotypischen Daten aus gepaarten Isolaten zu Studienbeginn und nach Therapieversagen von Elvitegravir die Entwicklung einer oder mehrerer primärer Elvitegravir-Resistenz assoziierter Substitutionen festgestellt (23/351 der mit Elvitegravir behandelten Patienten, 6,6 %). Bei den HIV-1-Isolaten der Patienten, die mit Raltegravir behandelt worden waren, zeigten sich ähnliche Raten der Resistenzentwicklung gegen Raltegravir (26/351 der mit Raltegravir behandelten Patienten, 7,4 %). Die häufigsten Substitutionen, die bei den HIV-1-Isolaten der mit Elvitegravir behandelten Patienten auftraten, waren die Substitutionen T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) und N155H (n = 5) in der Integrase. Bei phänotypischen Analysen von HIV-1-Isolaten mit Resistenzsubstitutionen von Patienten, die mit Elvitegravir behandelt worden waren, wiesen 14/20 (70 %) der Patienten eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir und 12/20 (60 %) eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir auf.

Klinische Erfahrung

Bei vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion

Die Wirksamkeit von Elvitegravir beruht hauptsächlich auf der Auswertung der Analysen der randomisierten, doppelt verblindeten, aktiv kontrollierten Studie GS-US-183-0145 an vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten (n = 702) über 96 Wochen.

In der Studie GS-US-183-0145 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Elvitegravir (150 mg oder 85 mg) einmal täglich oder Raltegravir 400 mg zweimal täglich, jeweils mit einer Hintergrundtherapie bestehend aus einem voll aktiven mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor (entweder Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir oder Tipranavir) und einem zweiten Wirkstoff. Die Hintergrundtherapie wurde vom Prüfarzt aufgrund der genotypischen/phänotypischen Resistenztests und der antiretroviralen Vorbehandlung gewählt. Die Randomisierung wurde entsprechend der beim Screening ermittelten HIV-1-RNA-Last

(≤ 100.000 Kopien/ml oder > 100.000 Kopien/ml) und der Klasse des zweiten Wirkstoffs (NRTI oder andere Klassen) stratifiziert. Die virologische Ansprechrate wurde in beiden Behandlungsarmen untersucht. Das virologische Ansprechen war definiert als Erreichen einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml).

Die Merkmale zu Studienbeginn und die Behandlungsergebnisse über 96 Wochen in Studie GS-US-183-0145 sind in den Tabellen 4 bzw. 5 aufgeführt.

Tabelle 4: Demografische Daten und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn von antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten Erwachsenen in Studie GS-US-183-0145

	Elvitegravir + Hintergrundtherapie n = 351	Raltegravir + Hintergrundtherapie n = 351
Demografische Daten		
Alter in Jahren; Median (Min.-Max.)	44 (20-78)	45 (19-74)
Geschlecht		
Männlich	83,2 %	83,9 %
Weiblich	16,8 %	19,1 %
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasisch	60,1 %	64,4 %
Farbig/Afroamerikanisch	35,6 %	32,2 %
Asiatisch	2,6 %	1,4 %
Andere	1,7 %	2,0 %
Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn		
Plasma-HIV-1-RNA, log ₁₀ Kopien/ml; Median (Spannweite)	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Anteil Patienten mit Viruslast > 100.000 Kopien/ml in Prozent	25,6	25,6
CD4-Zellen zu Studienbeginn; Median (Spannweite); Zellen/mm ³	227,0 (2,0-1.374,0)	215,0 (1,0-1.497,0)
Anteil Patienten mit CD4- Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm ³ in Prozent	44,4	44,9
Genotypischer Empfindlichkeitsscore zu Studienbeginn ^a		
0	1 %	< 1 %
1	14 %	15 %
2	81 %	83 %
3	3 %	2 %

^a Die genotypischen Empfindlichkeitsscores wurden als Summe der Arzneimittlempfindlichkeitsscores (1 = empfindlich; 0 = verminderte Empfindlichkeit) sämtlicher Arzneimittel der Hintergrundtherapie berechnet.

Tabelle 5: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in Studie GS-US-183-0145 nach Woche 48 und 96 („Snapshot-Analyse“)^a

	Woche 48		Woche 96	
	Elvitegravir + Hinter- grundtherapie n = 351	Raltegravir + Hinter- grundtherapie n = 351	Elvitegravir + Hinter- grundtherapie n = 351	Raltegravir + Hinter- grundtherapie n = 351
Virologischer Erfolg HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	60 %	58 %	52 %	53 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	2,2 % (95%-KI = -5,0 %; 9,3 %)		-0,5 % (95%-KI = -7,9 %; 6,8 %)	
Virologisches Versagen^b	33 %	32 %	36 %	31 %
Keine virologischen Daten im Woche-48- oder Woche-96-Zeitfenster	7 %	11 %	12 %	11 %
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt ^c	2 %	5 %	3 %	7 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^d	4 %	5 %	8 %	9 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studien- medikation	1 %	1 %	1 %	1 %

a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 329 bis Tag 364 (einschließlich). Das Woche-96-Zeitfenster reicht von Tag 645 bis Tag 700 (einschließlich).

b Umfasst Patienten, die im Woche-48- oder Woche-96-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder zum Zeitpunkt der Änderung der Hintergrundtherapie eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zum Zeitpunkt des Abbruchs eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

c Umfasst Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorliegen.

d Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar waren, usw.

Elvitegravir war im Vergleich zu Raltegravir hinsichtlich des Erreichens einer Viruslast von HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nicht unterlegen.

Unter den Patienten mit einem genotypischen Empfindlichkeitsscore ≤ 1 wiesen 76 % im Behandlungsarm unter Elvitegravir und 69 % im Behandlungsarm unter Raltegravir eine Viruslast von HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Woche 48 auf. Unter den Patienten mit einem genotypischen Empfindlichkeitsscore > 1 wiesen 57 % im Behandlungsarm unter Elvitegravir und 56 % im Behandlungsarm unter Raltegravir nach Woche 48 eine Viruslast von HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml auf.

In der Studie GS-US-183-0145 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 96 Wochen 205 Zellen/mm³ bei den mit Elvitegravir behandelten Patienten und 198 Zellen/mm³ bei den mit Raltegravir behandelten Patienten.

In der Studie GS-US-183-0145 zeigten Subgruppenanalysen nach den gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren nach Woche 48 und 96 für Elvitegravir und Raltegravir in den einzelnen Proteaseinhibitorsubgruppen ähnliche Raten in Bezug auf den virologischen Erfolg (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Virologischer Erfolg nach gleichzeitig angewendetem Proteaseinhibitor in Studie GS-US-183-0145 nach Woche 48 und 96 („Snapshot-Analyse“)

			Elvitegravir versus Raltegravir
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, n/N (%)	Elvitegravir (n = 351)	Raltegravir (n = 351)	Prozentualer Unterschied (95%-KI)^a
Virologischer Erfolg nach Woche 48			
Darunavir/Ritonavir	126/202 (62,4 %)	122/207 (58,9 %)	3,4 % (-6,0 % bis 12,9 %)
Lopinavir/Ritonavir	39/68 (57,4 %)	37/68 (54,4 %)	2,9 % (-13,7 % bis 19,6 %)
Atazanavir/Ritonavir	34/61 (55,7 %)	28/51 (54,9 %)	0,8 % (-17,7 % bis 19,3 %)
Fosamprenavir/Ritonavir	8/14 (57,1 %)	10/18 (55,6 %)	1,6 % (-33,0 % bis 36,2 %)
Tipranavir/Ritonavir	3/6 (50,0 %)	5/7 (71,4 %)	-21,4 % (-73,6 % bis 30,7 %)
Virologischer Erfolg nach Woche 96			
Darunavir/Ritonavir	105/202 (52,0 %)	112/207 (54,1 %)	-2,1 % (-11,8 % bis 7,5 %)
Lopinavir/Ritonavir	36/68 (52,9 %)	37/68 (54,4 %)	-1,5 % (-18,2 % bis 15,3 %)
Atazanavir/Ritonavir	33/61 (54,1 %)	23/51 (45,1 %)	9,0 % (-9,5 % bis 27,5 %)
Fosamprenavir/Ritonavir	7/14 (50,0 %)	11/18 (61,1 %)	-11,1 % (-45,7 % bis 23,4 %)
Tipranavir/Ritonavir	3/6 (50,0 %)	3/7 (42,9 %)	7,1 % (-47,1 % bis 61,4 %)

a Die prozentualen Unterschiede zwischen den randomisierten Behandlungsgruppen und die dazugehörigen 95 %-KI beruhen auf einer normalen Annäherung.

Wenn auch durch die geringe Anzahl an weiblichen Patienten in der Studie GS-US-183-0145 beschränkt, zeigte eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht, dass die Raten in Bezug auf den virologischen Erfolg bei weiblichen Patienten nach Woche 48 und 96 (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) im Elvitegravir-Behandlungsarm numerisch geringer waren als im Raltegravir-Behandlungsarm. Die virologischen Erfolgsraten nach Woche 48 für Elvitegravir und Raltegravir betrugen 47,5 % (28/59) bzw. 62,7 % (42/67) (Unterschied: -12,3 % [95%-KI: -30,1 % bis 5,5 %]) für weibliche Patienten und 62,3 % (182/292) bzw. 56,3 % (160/284) (Unterschied: 5,3 % [95%-KI: -2,5 % bis 13,2 %]) für männliche Patienten. Die virologischen Erfolgsraten nach Woche 96 für Elvitegravir und Raltegravir betrugen 39,0 % (23/59) bzw. 52,2 % (35/67) (Unterschied: -8,4 % [95%-KI: -26,1 % bis 9,2 %]) für weibliche Patienten und 55,1 % (161/292) bzw. 53,2 % (151/284) (Unterschied: 1,5 % [95%-KI: -6,5 % bis 9,6 %]) für männliche Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Elvitegravir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von HIV-1-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von mit Ritonavir geboostertem Elvitegravir zum Essen bei HIV-1-infizierten Patienten wurde der Spitzen-Plasmaspiegel von Elvitegravir 4 Stunden nach der Einnahme gemessen. Die mittlere C_{max} , AUC_{tau} und C_{trough} (Mittelwert $\pm$ SA) von Elvitegravir im Steady-State nach Mehrfachdosierung von Elvitegravir plus einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor (150 mg Elvitegravir mit Darunavir oder Fosamprenavir; 85 mg Elvitegravir mit Atazanavir oder Lopinavir) bei HIV-1-infizierten Patienten betrugen $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ bzw. $0,38 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$. Die absolute orale Bioverfügbarkeit wurde nicht bestimmt.

Verglichen mit dem Nüchternzustand bewirkte die Einnahme von geboostertem Elvitegravir in der Fixkombination aus 150 mg Elvitegravir/150 mg Cobicistat/200 mg Emtricitabin/245 mg Tenofoviridisoproxilfumarat zu einer leichten Mahlzeit (ungefähr 373 kcal; 20 % Fett) oder zu einer fettreichen Mahlzeit (ungefähr 800 kcal, 50 % Fett) eine höhere systemische Verfügbarkeit von Elvitegravir. Die C_{max} und AUC_{tau} von Elvitegravir stiegen bei einer leichten Mahlzeit um 22 % bzw. 36 %, bei einer fettreichen Mahlzeit um 56 % bzw. 91 %.

Verteilung

Elvitegravir wird zu 98-99 % an humane Plasmaproteine gebunden; diese Bindung ist über den Bereich von 1,0 ng/ml bis 1,6 $\mu\text{g/ml}$ unabhängig von der Wirkstoffkonzentration. Das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut beträgt 1,37.

Biotransformation

Elvitegravir wird oxidativ durch CYP3A metabolisiert (Hauptabbaupfad) und durch UGT1A1/3-Enzyme glucuronidiert (Nebenabbaupfad).

Ritonavir hemmt CYP3A und führt dadurch zu einer erheblich erhöhten Plasmakonzentration von Elvitegravir. Die Anwendung von Ritonavir einmal täglich (20-200 mg) führt nach wiederholter einmal täglicher Gabe zu einer erhöhten Elvitegravir-Exposition, wobei diese bei ungefähr 100 mg Ritonavir ein Plateau erreicht. Weitere Erhöhungen der Ritonavir-Dosis führen nicht zu einem weiteren Anstieg der Elvitegravir-Exposition. Die Anwendung von Vitekta ist nur dann angezeigt, wenn es gleichzeitig mit Ritonavir als Booster angewendet wird.

Die mittlere Exposition von nicht-geboostertem Elvitegravir im Steady State (AUC_{tau}) ist nach Mehrfachdosierung ca. 20 % niedriger als nach einer Einzeldosis, was auf eine mittelstarke Selbstinduktion seines Abbaus hinweist. Nach Boostern mit Ritonavir (100 mg) wird eine Nettohemmung des Elvitegravir-Metabolismus beobachtet mit signifikant erhöhten systemischen Expositionen (20-fach größere AUC), hohen Talkonzentrationen und längeren medianen Eliminationshalbwertszeiten (9,5 Stunden gegenüber 3,5 Stunden).

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von mit Ritonavir geboostertem [^{14}C]-Elvitegravir war Elvitegravir das vorherrschende Molekül im Plasma; hierauf entfielen ungefähr 94 % bzw. 61 % der zirkulierenden Radioaktivität nach 32 bzw. 48 Stunden. Durch aromatische und aliphatische Hydroxylierung oder Glucuronidierung entstandene Metaboliten liegen in sehr geringen Mengen vor und tragen nicht zur antiviralen Gesamtaktivität von Elvitegravir bei.

Elimination

Nach oraler Anwendung von mit Ritonavir geboostertem [^{14}C]-Elvitegravir wurden 94,8 % der Dosis mit der Fäzes ausgeschieden; dies deckt sich mit der hepatobiliären Elimination von Elvitegravir. 6,7 % der angewendeten Dosis wurden als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von mit Ritonavir geboostertem Elvitegravir liegt im Median bei ca. 8,7 bis 13,7 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Elvitegravir-Exposition im Plasma ist nicht linear und unterproportional zur Dosis, wahrscheinlich aufgrund der durch die Löslichkeit begrenzten Resorption.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Elvitegravir wurde bei älteren Patienten (über 65 Jahren) nicht vollständig untersucht.

Geschlecht

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Geschlechts für geboostertes Elvitegravir festgestellt.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund der ethnischen Zugehörigkeit für geboostertes Elvitegravir festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Elvitegravir bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Bei nicht mit HIV-1 infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von geboostertem Elvitegravir durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Elvitegravir festgestellt. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Vitekta erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Elvitegravir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei nicht mit HIV-1 infizierten Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von geboostertem Elvitegravir durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung und gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Elvitegravir festgestellt. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Vitekta erforderlich. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Elvitegravir wurde bisher nicht untersucht.

Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion

Begrenzte Daten aus einer populationspharmakokinetischen Analyse (n = 56) deuteten darauf hin, dass eine Hepatitis-B- und/oder -C-Infektion keinen klinisch relevanten Effekt auf die systemische Verfügbarkeit von geboostertem Elvitegravir hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die maximalen Elvitegravir-Dosen, die in den Entwicklungstoxizitätsstudien bei Ratten und Kaninchen untersucht wurden, entsprachen Expositionen, die etwa das 29-fache bzw. 0,2-fache der therapeutischen Exposition beim Menschen betragen.

Die Ergebnisse für Elvitegravir waren negativ in *In-vitro*-Tests zur bakteriellen Mutagenität (Ames-Test) und im *In-vivo*-Ratten-Mikronukleustest mit Dosen bis zu 2.000 mg/kg. In einem *In-vitro*-Test auf Chromosomenaberrationen war Elvitegravir mit metabolischer Aktivierung negativ; ohne Aktivierung war jedoch eine uneindeutige Reaktion zu beobachten.

Elvitegravir ergab in Langzeit-Karzinogenitätsstudien nach oraler Verabreichung an Mäusen und Ratten keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potential.

Der Wirkstoff Elvitegravir persistiert in der Umwelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium

Hyprolose

Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Mikrokristalline Cellulose

Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

Macrogol 3350 (E1521)

Poly(vinylalkohol) (partiell hydrolysiert) (E1203)

Talkum (E553b)

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss, die 30 Filmtabletten enthält.

Packungsgröße: 1 Flasche zu 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/883/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vitekta 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Elvitegravir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 10,9 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Grüne, dreieckige Filmtablette mit den Abmessungen 10,9 mm x 10,5 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite die Zahl „150“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vitekta wird gleichzeitig mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor und anderen antiretroviralen Wirkstoffen zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen Elvitegravir assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Vitekta muss in Kombination mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor angewendet werden.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des gleichzeitig angewendeten, mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitors ist zu beachten.

Die empfohlene Dosis von Vitekta beträgt eine 85 mg-Tablette oder eine 150 mg-Tablette, die einmal täglich zum Essen eingenommen wird. Die Dosis von Vitekta richtet sich nach dem gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitor (siehe Tabelle 1 und Abschnitte 4.4 und 4.5). Bitte beachten Sie für die Anwendung der 85 mg-Tablette die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Vitekta 85 mg Filmtabletten.

Vitekta soll einmal täglich wie folgt angewendet werden:

- entweder zur selben Zeit wie ein einmal täglich angewendeter, mit Ritonavir geboosteter Proteaseinhibitor
- oder mit der ersten Dosis eines zweimal täglich angewendeten, mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitors.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierungsschemata

Dosis von Vitekta	Dosis des gleichzeitig angewendeten, mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitors
85 mg einmal täglich	Atazanavir 300 mg und Ritonavir 100 mg einmal täglich
	Lopinavir 400 mg und Ritonavir 100 mg zweimal täglich
150 mg einmal täglich	Darunavir 600 mg und Ritonavir 100 mg zweimal täglich
	Fosamprenavir 700 mg und Ritonavir 100 mg zweimal täglich

Es liegen keine Daten vor, die eine Empfehlung zur Anwendung von Vitekta mit anderen als den in Tabelle 1 angegebenen Dosierungshäufigkeiten oder anderen HIV-1-Proteaseinhibitoren erlauben.

Versäumte Einnahme

Wird die Einnahme von Vitekta um bis zu 18 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte die Einnahme zusammen mit Nahrung so bald wie möglich nachgeholt und das gewohnte Einnahmeschema fortgesetzt werden. Wird die Einnahme von Vitekta um mehr als 18 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte die versäumte Dosis nicht nachgeholt und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortgesetzt werden.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Vitekta erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten im Alter von über 65 Jahren erlauben (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Vitekta erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Vitekta bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Elvitegravir nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elvitegravir bei Kindern im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vitekta sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln, da sie potentiell zu einem Verlust des virologischen Ansprechens und einer Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.5):

- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin
- Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Die Anwendung von Vitekta mit anderen als den in Tabelle 1 angegebenen HIV-1-Proteaseinhibitoren oder Dosierungshäufigkeiten kann zu unzureichenden oder erhöhten Plasmaspiegeln von Elvitegravir und/oder der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen.

Resistenz

Elvitegravir-resistente Viren zeigen meist eine Kreuzresistenz gegenüber dem Integrase-Strangtransfer-Inhibitor Raltegravir (siehe Abschnitt 5.1).

Elvitegravir weist eine relativ niedrige genetische Barriere gegenüber Resistenzen auf. Deshalb sollte Vitekta möglichst mit einem voll aktiven und mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor und einem anderen voll aktiven antiretroviralen Wirkstoff angewendet werden, um die Möglichkeit eines virologischen Versagens und einer Resistenzentwicklung zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Elvitegravir wird vorwiegend durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Vitekta mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Vitekta mit mittelstarken CYP3A-Induktoren (u. a. Efavirenz, Bosentan) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Da Vitekta gleichzeitig mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor angewendet werden muss, sollte der verschreibende Arzt die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitors und von Ritonavir für die Beschreibung der kontraindizierten Arzneimittel und anderer signifikanter Arzneimittelwechselwirkungen, die zu potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und einer Resistenzentwicklung führen können, heranziehen.

Es wurde gezeigt, dass Atazanavir/Ritonavir und Lopinavir/Ritonavir die Plasmakonzentration von Elvitegravir signifikant erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Anwendung in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir und Lopinavir/Ritonavir sollte die Dosis von Vitekta von 150 mg einmal täglich auf 85 mg einmal täglich verringert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bitte beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Vitekta 85 mg Filmtabletten.

Gleichzeitige Anwendung von Vitekta und verwandten Wirkstoffen: Vitekta muss in Kombination mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor angewendet werden. Vitekta darf nicht mit einem Proteaseinhibitor angewendet werden, der mit einem anderen Wirkstoff geboostert wird, da für diese

Kombinationen keine Dosierungsempfehlungen vorliegen. Das Boostern von Elvitegravir mit einem anderen Wirkstoff als Ritonavir kann zu nicht optimalen Plasmakonzentrationen von Elvitegravir und/oder des Proteaseinhibitors führen, was einen Verlust der therapeutischen Wirkung und eine Resistenzentwicklung nach sich ziehen kann.

Vitekta darf nicht in Kombination mit Arzneimitteln angewendet werden, die Elvitegravir oder andere pharmakokinetische Booster (Verstärker) als Ritonavir enthalten.

Vorschriften zur Kontrazeption

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten entweder ein hormonelles Kontrazeptivum mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol und mit Norgestimat als Gestagen oder eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Die gleichzeitige Anwendung von Elvitegravir und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.

Patientinnen, die Östrogene als Hormonsubstitutionstherapie anwenden, sollen klinisch auf Anzeichen von Östrogenmangel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Vitekta oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können dennoch opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.

HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.

Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion (HBV) sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.

Lebererkrankung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Elvitegravir nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Anpassung der Dosierung von Vitekta erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische

Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Sonstige Bestandteile

Vitekta enthält Lactose. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen, hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wechselwirkungen mit CYP3A-Induktoren

Elvitegravir wird vorwiegend durch CYP3A metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Von Arzneimitteln, die starke bzw. mittelstarke Induktoren von CYP3A sind (d. h. die zur Steigerung der Substrat-Clearance auf mehr als das Fünffache bzw. auf das Zwei- bis Fünffache führen), ist zu erwarten, dass sie eine Herabsetzung der Plasmakonzentration von Elvitegravir bewirken.

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Die gleichzeitige Anwendung von Vitekta mit Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A sind, ist kontraindiziert, da die zu erwartende Herabsetzung der Plasmakonzentration von Elvitegravir zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und einer Resistenzentwicklung gegen Elvitegravir führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Die gleichzeitige Anwendung von Vitekta mit Arzneimitteln, die mittelstarke Induktoren von CYP3A sind (u. a. Efavirenz, Bosentan), wird nicht empfohlen, da die zu erwartende Herabsetzung der Plasmakonzentration von Elvitegravir zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und einer Resistenzentwicklung gegen Elvitegravir führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen, die eine Dosisanpassung von Vitekta erfordern

Elvitegravir wird oxidativ durch CYP3A metabolisiert (Hauptabbauweg) und durch UGT1A1/3-Enzyme glucuronidiert (Nebenabbauweg). Die gleichzeitige Anwendung von Vitekta mit Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von UGT1A1/3 sind, kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Elvitegravir führen und Dosisanpassungen erforderlich machen. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass Atazanavir/Ritonavir und Lopinavir/Ritonavir (starke UGT1A1/3-Inhibitoren) die Plasmakonzentration von Elvitegravir signifikant erhöhen (siehe Tabelle 2). Folglich sollte bei Anwendung in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir und Lopinavir/Ritonavir die Dosis von Vitekta von 150 mg einmal täglich auf 85 mg einmal täglich verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bitte beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Vitekta 85 mg Filmtabletten.

Weitere Wechselwirkungen

Elvitegravir ist ein mittelstarker Induktor und hat das Potential, CYP2C9 und/oder induzierbare UGT-Enzyme zu induzieren. Elvitegravir kann daher eine Verringerung der Plasmakonzentrationen von CYP2C9-Substraten (wie z. B. Warfarin) oder UGT-Substraten (wie z. B. Ethinylestradiol) verursachen. Darüber hinaus haben *In-vitro*-Studien gezeigt, dass Elvitegravir ein schwacher bis mittelstarker Induktor von CYP1A2-, CYP2C19- und CYP3A-Enzymen ist. Elvitegravir hat auch das Potential, ein schwacher bis mittelstarker Induktor von CYP2B6- und CYP2C8-Enzymen zu sein, da diese Enzyme in ähnlicher Weise wie CYP2C9 und CYP3A reguliert werden. Klinische Daten haben jedoch gezeigt, dass es keine klinisch relevanten Veränderungen hinsichtlich der Exposition gegenüber Methadon (das vorwiegend über CYP2B6 und CYP2C19 metabolisiert wird) nach gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Elvitegravir im Vergleich zur Anwendung von Methadon allein gibt (siehe Tabelle 2).

In vitro ist Elvitegravir ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3 sowie ein Inhibitor von OATP1B3. Die Relevanz dieser Wechselwirkungen *in vivo* ist unklar.

Wechselwirkungen zwischen Elvitegravir und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die Angaben basieren entweder auf Wechselwirkungsstudien oder auf prognostizierten Wechselwirkungen aufgrund des zu erwartenden Ausmaßes der Interaktion sowie des Potentials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder des Verlusts der therapeutischen Wirkung.

Bei der Untersuchung der Wechselwirkungen wurden die Auswirkungen auf Vitekta durch den Vergleich der Pharmakokinetik von geboostertem Elvitegravir (entweder mit Ritonavir oder mit Cobicistat als pharmakokinetischem Booster) in Abwesenheit und in Anwesenheit des jeweiligen gleichzeitig angewendeten Arzneimittels ermittelt. Wechselwirkungen mit nicht-geboostertem Elvitegravir wurden nicht untersucht. Sofern in Tabelle 2 nicht anders angegeben, war die Dosis von geboostertem Elvitegravir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels bei alleiniger Anwendung oder in Kombination gleich. Die pharmakokinetischen Parameter der in Tabelle 2 aufgeführten Proteaseinhibitoren wurden in Anwesenheit von Ritonavir erhoben.

Auch wenn es zwischen einem Arzneimittel und Elvitegravir keine tatsächlichen oder prognostizierten Wechselwirkungen gibt, kann es zwischen dem Arzneimittel und Ritonavir und/oder dem gleichzeitig mit Elvitegravir angewendeten Proteaseinhibitor zu Wechselwirkungen kommen. Der verschreibende Arzt sollte stets die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ritonavir und des Proteaseinhibitors beachten.

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Elvitegravir und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir-geboostertem Elvitegravir
ANTIRETROVIRALE WIRKSTOFFE		
HIV-Proteaseinhibitoren		
Atazanavir (300 mg einmal täglich) Elvitegravir (200 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Es wurde gezeigt, dass Atazanavir/Ritonavir die Plasmakonzentration von Elvitegravir signifikant erhöhen. Elvitegravir: AUC: ↑ 100 % C _{max} : ↑ 85 % C _{min} : ↑ 188 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35 %	Bei Anwendung in Kombination mit Atazanavir sollte die Dosis von Vitekta 85 mg einmal täglich betragen. Bei Anwendung in Kombination mit Vitekta beträgt die empfohlene Dosis von Atazanavir 300 mg zusammen mit Ritonavir 100 mg, je einmal täglich.
Atazanavir (300 mg einmal täglich) Elvitegravir (85 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↑ 38 %* Atazanavir: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** *verglichen mit Elvitegravir/Ritonavir 150/100 mg einmal täglich. *verglichen mit Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich.	Es liegen keine Daten für eine Dosierungsempfehlung bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Dosen von Atazanavir vor (siehe Abschnitt 4.2).
Darunavir (600 mg zweimal täglich) Elvitegravir (125 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg zweimal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17 %	Bei Anwendung in Kombination mit Darunavir sollte die Dosis von Vitekta 150 mg einmal täglich betragen. Es liegen keine Daten für eine Dosierungsempfehlung bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Dosen von Darunavir vor (siehe Abschnitt 4.2).
Fosamprenavir (700 mg zweimal täglich) Elvitegravir (125 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg zweimal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Bei Anwendung in Kombination mit Fosamprenavir sollte die Dosis von Vitekta 150 mg einmal täglich betragen. Es liegen keine Daten für eine Dosierungsempfehlung bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Dosen von Fosamprenavir vor (siehe Abschnitt 4.2).

Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg zweimal täglich) Elvitegravir (125 mg einmal täglich)	Es wurde gezeigt, dass Lopinavir/Ritonavir die Plasmakonzentration von Elvitegravir signifikant erhöhen. Elvitegravir: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 52 % C _{min} : ↑ 138 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 %	Bei Anwendung in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir sollte die Dosis von Vitekta 85 mg einmal täglich betragen. Es liegen keine Daten für eine Dosierungsempfehlung bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Dosen von Lopinavir/Ritonavir vor (siehe Abschnitt 4.2).
Tipranavir (500 mg zweimal täglich) Elvitegravir (200 mg einmal täglich) Ritonavir (200 mg zweimal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tipranavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11 %	Aufgrund unzureichender klinischer Daten wird die Kombination von Elvitegravir und Tipranavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).
NRTI		
Didanosin (400 mg einmal täglich) Elvitegravir (200 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Didanosin: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 16 %	Da Didanosin auf leeren Magen eingenommen wird, sollte Didanosin mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach Vitekta (das zum Essen eingenommen wird) eingenommen werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
Zidovudin (300 mg zweimal täglich) Elvitegravir (200 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zidovudin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Zidovudin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Stavudin (40 mg einmal täglich) Elvitegravir (200 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Stavudin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Stavudin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Abacavir (600 mg einmal täglich) Elvitegravir (200 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abacavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Abacavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich) Emtricitabin (200 mg einmal täglich) Elvitegravir (50 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Tenofovirdisoproxilfumarat oder Emtricitabin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
NNRTI		
Efavirenz	Wechselwirkungen mit Elvitegravir wurden nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Elvitegravir die Plasmakonzentration von Elvitegravir verringert, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und einer Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin (200 mg zweimal täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Etravirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Etravirin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Nevirapin	Wechselwirkungen mit Elvitegravir wurden nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin und Elvitegravir die Plasmakonzentration von Elvitegravir verringert, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und einer Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin	Wechselwirkungen mit Elvitegravir wurden nicht untersucht.	Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Elvitegravir und Rilpivirin zu einer Änderung der Plasmakonzentration von Elvitegravir führt. Eine Dosisanpassung von Vitekta ist daher nicht erforderlich.

CCR5-Antagonisten		
Maraviroc (150 mg zweimal täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Maraviroc: [§] AUC: ↑ 186 % C _{max} : ↑ 115 % C _{min} : ↑ 323 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Maraviroc ist keine Dosisanpassung erforderlich. [§] Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir ist die Maraviroc-Exposition signifikant erhöht.
ANTAZIDA		
Magnesium-/Aluminiumhaltige antazide Suspension (20 ml Einzeldosis) Elvitegravir (50 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir (bei Einnahme der antaziden Suspension mit ± 4 Stunden Abstand zur Anwendung von Elvitegravir): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir (bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Antazidum): AUC: ↓ 45 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 41 %	Die Plasmakonzentration von Elvitegravir ist bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida infolge lokaler Komplexbildung im Gastrointestinaltrakt um 1 nicht aufgrund von Veränderungen des gastrischen pH-Werts verringert. Es wird empfohlen, Vitekta und Antazida mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen.
NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL		
Multivitaminpräparate	Wechselwirkungen mit Elvitegravir wurden nicht untersucht.	Da bei gleichzeitiger Anwendung mit Multivitaminpräparaten der Effekt einer kationischen Komplexbildung durch Elvitegravir nicht ausgeschlossen werden kann, wird empfohlen, Vitekta und Multivitaminpräparate mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen.
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon (80-120 mg einmal täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Methadon ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Buprenorphin/Naloxon (16/4 mg bis 24/6 mg täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorphin: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↑ 12 % C _{min} : ↑ 66 % Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Buprenorphin/Naloxon ist keine Dosisanpassung erforderlich.

ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67 % ↑ Ketoconazol [§]	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Ketoconazol ist keine Dosisanpassung erforderlich. [§] Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir ist die Ketoconazol-Exposition erhöht.
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifabutin (150 mg einmal alle zwei Tage) Elvitegravir (300 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ [*] C _{max} : ↔ [*] C _{min} : ↔ [*] Rifabutin: AUC: ↔ ^{**} C _{max} : ↔ ^{**} C _{min} : ↔ ^{**}	Die gleichzeitige Anwendung von Vitekta und Rifabutin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg 3 mal pro Woche an festen Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag).
	25-O-Desacetyl-Rifabutin: [§] AUC: ↑ 851 % ^{**} C _{max} : ↑ 440 % ^{**} C _{min} : ↑ 1.836 % ^{**} * verglichen mit Elvitegravir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich. ** verglichen mit Rifabutin 300 mg einmal täglich. Die antimykobakterielle Gesamtkonzentration war um 50 % erhöht.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit einer reduzierten Dosis von Rifabutin ist keine Dosisanpassung von Vitekta erforderlich. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko der Entwicklung einer Rifamycin-Resistenz und zu Therapieversagen kommen kann. [§] Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ritonavir ist die 25-O-Desacetyl-Rifabutin-Exposition erhöht.
ANTIKOAGULANZIEN		
Warfarin	Wechselwirkungen mit Elvitegravir wurden nicht untersucht. Die Warfarin-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von Elvitegravir beeinflusst werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta wird empfohlen, die INR (Internationale Normalisierte Ratio) zu überwachen. Nach Absetzen von Vitekta sollte die INR noch einige Wochen lang überwacht werden.
H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Famotidin (40 mg einmal täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Famotidin ist keine Dosisanpassung erforderlich.

HMG-COA-REDUKTASEHEMMER		
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C _{max} : ↑ 89 % C _{min} : ↑ 43 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Rosuvastatin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	Wechselwirkungen mit Elvitegravir wurden nicht untersucht. Es ist nicht zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von OATP (<i>organic anion-transporting polypeptide</i>)-Substraten durch die gleichzeitige Anwendung von Elvitegravir verändern. Es ist nicht zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Elvitegravir durch die gleichzeitige Anwendung von OATP-Substraten/-Inhibitoren verändert.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin oder Pravastatin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215 mg einmal täglich) Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich) Elvitegravir (150 mg einmal täglich) Cobicistat (150 mg einmal täglich) ¹	Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C _{max} : ↑ 108 % C _{min} : ↑ 167 % Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und einem hormonellen Kontrazeptivum ist Vorsicht geboten. Das hormonelle Kontrazeptivum sollte mindestens 30 µg Ethinylestradiol und Norgestimat als Gestagen enthalten, oder die Patientinnen sollten eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Die langfristigen Auswirkungen der erheblich erhöhten Progesteron-Exposition sind nicht bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von Elvitegravir und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.
PROTONENPUMPENHEMMER		
Omeprazol (40 mg einmal täglich) Elvitegravir (50 mg einmal täglich) Ritonavir (100 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitekta und Omeprazol ist keine Dosisanpassung erforderlich.

¹ Diese Studie wurde mit der Fixkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Vitekta muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Elvitegravir bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Elvitegravir in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Die bei Kaninchen untersuchten maximalen Expositionen waren jedoch nicht höher als die therapeutischen Expositionen (siehe Abschnitt 5.3).

Vitekta darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Elvitegravir aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Elvitegravir/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten von der Ratte zeigten, dass Elvitegravir in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll Vitekta während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.

Fertilität

Daten am Menschen zum Einfluss auf die Fertilität von Elvitegravir sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Elvitegravir in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Elvitegravir auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf den Daten einer kontrollierten klinischen Studie (GS-US-113-0145), in der 712 HIV-1-infizierte, antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit Elvitegravir (n = 354) oder Raltegravir (n = 358) behandelt wurden, wobei alle Patienten eine Hintergrundtherapie mit einem voll aktiven mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor und anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten. Von diesen 712 Patienten erhielten 543 (269 Elvitegravir und 274 Raltegravir) eine Behandlung über mindestens 48 Wochen und 439 (224 Elvitegravir und 215 Raltegravir) eine Behandlung über mindestens 96 Wochen.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen unter Elvitegravir waren Diarrhoe (7,1 %) und Übelkeit (4,0 %) (siehe Tabelle 3).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind Nebenwirkungen von Elvitegravir aus den Daten der klinischen Studie nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die

Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) oder gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen von Elvitegravir aus den Daten der klinischen Studie GS-US-183-0145 über 96 Wochen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	
Gelegentlich	Suizidgedanken und Suizidversuch (bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischer Erkrankung), Depression, Schlaflosigkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Schwindelgefühl, Parästhesie, Somnolenz, Dysgeusie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Häufig	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Gelegentlich	Dyspepsie, Völlegefühl, Flatulenz
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Häufig	Hautausschlag
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Häufig	Müdigkeit

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Diarrhoe

In der Studie GS-US-183-0145 wurde Diarrhoe als Nebenwirkung bei 7,1 % der mit Elvitegravir und 5,3 % der mit Raltegravir behandelten Patienten beobachtet. Die Diarrhoe war bei diesen Patienten von geringem bis mittlerem Schweregrad und führte in keinem Fall zum Absetzen der Studienmedikation.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Vitekta wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu beobachten. Die Behandlung einer Überdosierung mit Elvitegravir umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen wie die Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Elvitegravir. Da Elvitegravir größtenteils an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in nennenswertem Ausmaß eliminiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; andere antivirale Mittel, ATC-Code: J05AX11.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Elvitegravir ist ein HIV-1-Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI). Die Integrase ist ein von HIV-1 kodiertes Enzym, das für die Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung dieser Integrase verhindert den Einbau der HIV-1-DNA in die genomische Wirts-DNA und blockiert so die Bildung des HIV-1-Provirus und die Ausbreitung der Virusinfektion. Elvitegravir hemmt die humanen Topoisomerasen I und II nicht.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Wirkung von Elvitegravir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zellen, Monozyten/Makrophagen und Lymphozyten des peripheren Blutes untersucht; die Werte der mittleren effektiven Konzentration (EC_{50}) lagen im Bereich von 0,02 bis 1,7 nM. In Zellkulturen zeigte Elvitegravir antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F, G und O (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,1 bis 1,3 nM) und gegen HIV-2 (EC_{50} -Wert von 0,53 nM). Die antivirale Aktivität *in vitro* von Elvitegravir zeigte bei Kombination mit antiretroviralen Arzneimitteln aus den Klassen der nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Proteaseinhibitoren (PI), Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren, Fusionsinhibitoren oder CCR5-Korezeptor-Antagonisten keinen Antagonismus.

Elvitegravir hemmte die Replikation von HBV oder HCV *in vitro* nicht.

Resistenz

In Zellkulturen

In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir selektiert. Die phänotypische Resistenz gegen Elvitegravir war am häufigsten mit den primären Integrase-Substitutionen T66I, E92Q und Q148R assoziiert. Weitere Integrase-Substitutionen, die in der Zellkulturselektion identifiziert wurden, waren H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q und R263K.

Kreuzresistenz

Elvitegravir-resistente Viren zeigen je nach Art und Anzahl der Substitutionen eine unterschiedlich stark ausgeprägte Kreuzresistenz gegenüber dem Integrase-Strangtransfer-Inhibitor Raltegravir. Viren, die eine T66I/A-Substitution aufweisen, sind weiterhin empfindlich gegenüber Raltegravir, während die meisten anderen Elvitegravir-assoziierten Substitutionsmuster mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir einhergehen. Mit Ausnahme von Y143C/R/H geht HIV-1 mit den primären Raltegravir-assoziierten Substitutionen T66K, Q148H/K/R oder N155H in der Integrase mit einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir einher.

Bei vorbehandelten Patienten

In einer Analyse von HIV-1-Isolaten von Patienten der Studie GS-US-183-0145, bei denen die Therapie bis Woche 96 versagt hatte, wurde bei 23 der 86 Patienten mit auswertbaren genotypischen Daten aus gepaarten Isolaten zu Studienbeginn und nach Therapieversagen von Elvitegravir die Entwicklung einer oder mehrerer primärer Elvitegravir-Resistenz assoziierter Substitutionen festgestellt (23/351 der mit Elvitegravir behandelten Patienten, 6,6 %). Bei den HIV-1-Isolaten der Patienten, die mit Raltegravir behandelt worden waren, zeigten sich ähnliche Raten der Resistenzentwicklung gegen Raltegravir (26/351 der mit Raltegravir behandelten Patienten, 7,4 %). Die häufigsten Substitutionen, die bei den HIV-1-Isolaten der mit Elvitegravir behandelten Patienten auftraten, waren die Substitutionen T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) und N155H (n = 5) in der Integrase. Bei phänotypischen Analysen von HIV-1-Isolaten mit Resistenzsubstitutionen von Patienten, die mit Elvitegravir behandelt worden waren, wiesen 14/20 (70 %) der Patienten eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir und 12/20 (60 %) eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir auf.

Klinische Erfahrung

Bei vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion

Die Wirksamkeit von Elvitegravir beruht hauptsächlich auf der Auswertung der Analysen der randomisierten, doppelt verblindeten, aktiv kontrollierten Studie GS-US-183-0145 an vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten (n = 702) über 96 Wochen.

In der Studie GS-US-183-0145 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Elvitegravir (150 mg oder 85 mg) einmal täglich oder Raltegravir 400 mg zweimal täglich, jeweils mit einer Hintergrundtherapie bestehend aus einem voll aktiven mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor (entweder Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir oder Tipranavir) und einem zweiten Wirkstoff. Die Hintergrundtherapie wurde vom Prüfarzt aufgrund der genotypischen/phänotypischen Resistenztests und der antiretroviralen Vorbehandlung gewählt. Die Randomisierung wurde entsprechend der beim Screening ermittelten HIV-1-RNA-Last (≤ 100.000 Kopien/ml oder > 100.000 Kopien/ml) und der Klasse des zweiten Wirkstoffs (NRTI oder andere Klassen) stratifiziert. Die virologische Ansprechrate wurde in beiden Behandlungsarmen untersucht. Das virologische Ansprechen war definiert als Erreichen einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml).

Die Merkmale zu Studienbeginn und die Behandlungsergebnisse über 96 Wochen in Studie GS-US-183-0145 sind in den Tabellen 4 bzw. 5 aufgeführt.

Tabelle 4: Demografische Daten und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn von antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten Erwachsenen in Studie GS-US-183-0145

	Elvitegravir + Hintergrundtherapie n = 351	Raltegravir + Hintergrundtherapie n = 351
Demografische Daten		
Alter in Jahren; Median (Min.-Max.)	44 (20-78)	45 (19-74)
Geschlecht		
Männlich	83,2 %	80,9 %
Weiblich	16,8 %	19,1 %
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasisch	60,1 %	64,4 %
Farbig/Afroamerikanisch	35,6 %	32,2 %
Asiatisch	2,6 %	1,4 %
Andere	1,7 %	2,0 %
Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn		
Plasma-HIV-1-RNA, log ₁₀ Kopien/ml; Median (Spannweite)	4,35 (1,69-6,63)	4,72 (1,69-6,10)
Anteil Patienten mit Viruslast > 100.000 Kopien/ml in Prozent	25,6	25,6
CD4-Zellen zu Studienbeginn; Median (Spannweite); Zellen/mm ³	227,0 (2,0-1.374,0)	215,0 (1,0-1.497,0)
Anteil Patienten mit CD4- Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm ³ in Prozent	44,4	44,9
Genotypischer Empfindlichkeitsscore zu Studienbeginn ^a		
0	1 %	< 1 %
1	14 %	15 %
2	81 %	83 %
3	3 %	2 %

a Die genotypischen Empfindlichkeitsscores wurden als Summe der Arzneimittlempfindlichkeitsscores (1 = empfindlich; 0 = verminderte Empfindlichkeit) sämtlicher Arzneimittel der Hintergrundtherapie berechnet.

Tabelle 5: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in Studie GS-US-183-0145 nach Woche 48 und 96 („Snapshot-Analyse“)^a

	Woche 48		Woche 96	
	Elvitegravir + Hinter- grundtherapie n = 351	Raltegravir + Hinter- grundtherapie n = 351	Elvitegravir + Hinter- grundtherapie n = 351	Raltegravir + Hinter- grundtherapie n = 351
Virologischer Erfolg HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	60 %	58 %	52 %	53 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	2,2 % (95%-KI = -5,0 %; 9,3 %)		-0,5 % (95%-KI = -7,9 %; 6,8 %)	
Virologisches Versagen^b	33 %	32 %	36 %	31 %
Keine virologischen Daten im Woche-48- oder Woche-96-Zeitfenster	7 %	11 %	12 %	11 %
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt ^c	2 %	5 %	3 %	7 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^d	4 %	5 %	8 %	9 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studien- medikation	1 %	1 %	1 %	1 %

a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 309 bis Tag 364 (einschließlich). Das Woche-96-Zeitfenster reicht von Tag 645 bis Tag 700 (einschließlich).

b Umfasst Patienten, die im Woche-48- oder Woche-96-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder zum Zeitpunkt der Änderung der Hintergrundtherapie eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zum Zeitpunkt des Abbruchs eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

c Umfasst Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorliegen.

d Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar waren, usw.

Elvitegravir war im Vergleich zu Raltegravir hinsichtlich des Erreichens einer Viruslast von HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nicht unterlegen.

Unter den Patienten mit einem genotypischen Empfindlichkeitsscore ≤ 1 wiesen 76 % im Behandlungsarm unter Elvitegravir und 69 % im Behandlungsarm unter Raltegravir eine Viruslast von HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Woche 48 auf. Unter den Patienten mit einem genotypischen Empfindlichkeitsscore > 1 wiesen 57 % im Behandlungsarm unter Elvitegravir und 56 % im Behandlungsarm unter Raltegravir nach Woche 48 eine Viruslast von HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml auf.

In der Studie GS-US-183-0145 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 96 Wochen 205 Zellen/mm³ bei den mit Elvitegravir behandelten Patienten und 198 Zellen/mm³ bei den mit Raltegravir behandelten Patienten.

In der Studie GS-US-183-0145 zeigten Subgruppenanalysen nach den gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitoren nach Woche 48 und 96 für Elvitegravir und Raltegravir in den einzelnen Proteaseinhibitorsubgruppen ähnliche Raten in Bezug auf den virologischen Erfolg (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Virologischer Erfolg nach gleichzeitig angewendetem Proteaseinhibitor in Studie GS-US-183-0145 nach Woche 48 und 96 („Snapshot-Analyse“)

			Elvitegravir versus Raltegravir
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, n/N (%)	Elvitegravir (n = 351)	Raltegravir (n = 351)	Prozentualer Unterschied (95%-KI)^a
Virologischer Erfolg nach Woche 48			
Darunavir/Ritonavir	126/202 (62,4 %)	122/207 (58,9 %)	3,4 % (-6,0 % bis 12,9 %)
Lopinavir/Ritonavir	39/68 (57,4 %)	37/68 (54,4 %)	2,9 % (-13,7 % bis 19,6 %)
Atazanavir/Ritonavir	34/61 (55,7 %)	28/51 (54,9 %)	0,8 % (-17,7 % bis 19,3 %)
Fosamprenavir/Ritonavir	8/14 (57,1 %)	10/18 (55,6 %)	1,6 % (-33,0 % bis 36,2 %)
Tipranavir/Ritonavir	3/6 (50,0 %)	5/7 (71,4 %)	-21,4 % (-73,6 % bis 30,7 %)
Virologischer Erfolg nach Woche 96			
Darunavir/Ritonavir	105/202 (52,0 %)	112/207 (54,1 %)	-2,1 % (-11,8 % bis 7,5 %)
Lopinavir/Ritonavir	36/68 (52,9 %)	37/68 (54,4 %)	-1,5 % (-18,2 % bis 15,3 %)
Atazanavir/Ritonavir	33/61 (54,1 %)	23/51 (45,1 %)	9,0 % (-9,5 % bis 27,5 %)
Fosamprenavir/Ritonavir	7/14 (50,0 %)	11/18 (61,1 %)	-11,1 % (-45,7 % bis 23,4 %)
Tipranavir/Ritonavir	3/6 (50,0 %)	3/7 (42,9 %)	7,1 % (-47,1 % bis 61,4 %)

a Die prozentualen Unterschiede zwischen den randomisierten Behandlungsgruppen und die dazugehörigen 95 %-KI beruhen auf einer normalen Annäherung.

Wenn auch durch die geringe Anzahl an weiblichen Patienten in der Studie GS-US-183-0145 beschränkt, zeigte eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht, dass die Raten in Bezug auf den virologischen Erfolg bei weiblichen Patienten nach Woche 48 und 96 (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) im Elvitegravir-Behandlungsarm numerisch geringer waren als im Raltegravir-Behandlungsarm. Die virologischen Erfolgsraten nach Woche 48 für Elvitegravir und Raltegravir betrugen 47,5 % (28/59) bzw. 62,7 % (42/67) (Unterschied: -12,3 % [95%-KI: -30,1 % bis 5,5 %]) für weibliche Patienten und 62,3 % (182/292) bzw. 56,3 % (160/284) (Unterschied: 5,3 % [95%-KI: -2,5 % bis 13,2 %]) für männliche Patienten. Die virologischen Erfolgsraten nach Woche 96 für Elvitegravir und Raltegravir betrugen 39,0 % (23/59) bzw. 52,2 % (35/67) (Unterschied: -8,4 % [95%-KI: -26,1 % bis 9,2 %]) für weibliche Patienten und 55,1 % (161/292) bzw. 53,2 % (151/284) (Unterschied: 1,5 % [95%-KI: -6,5 % bis 9,6 %]) für männliche Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Elvitegravir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von HIV-1-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von mit Ritonavir geboostertem Elvitegravir zum Essen bei HIV-1-infizierten Patienten wurde der Spitzen-Plasmaspiegel von Elvitegravir 4 Stunden nach der Einnahme gemessen. Die mittlere $C_{\max}$, AUC_{τ} und C_{trough} (Mittelwert $\pm$ SA) von Elvitegravir im Steady-State nach Mehrfachdosierung von Elvitegravir plus einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor (150 mg Elvitegravir mit Darunavir oder Fosamprenavir; 85 mg Elvitegravir mit Atazanavir oder Lopinavir) bei HIV-1-infizierten Patienten betrugen $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ bzw. $0,38 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$. Die absolute orale Bioverfügbarkeit wurde nicht bestimmt.

Verglichen mit dem Nüchternzustand bewirkte die Einnahme von geboostertem Elvitegravir in der Fixkombination aus 150 mg Elvitegravir/150 mg Cobicistat/200 mg Emtricitabin/245 mg Tenofoviridisoproxilfumarat zu einer leichten Mahlzeit (ungefähr 373 kcal; 20 % Fett) oder zu einer fettreichen Mahlzeit (ungefähr 800 kcal, 50 % Fett) eine höhere systemische Verfügbarkeit von Elvitegravir. Die $C_{\max}$ und AUC_{τ} von Elvitegravir stiegen bei einer leichten Mahlzeit um 22 % bzw. 36 %, bei einer fettreichen Mahlzeit um 56 % bzw. 91 %.

Verteilung

Elvitegravir wird zu 98-99 % an humane Plasmaproteine gebunden; diese Bindung ist über den Bereich von 1,0 ng/ml bis 1,6 $\mu\text{g/ml}$ unabhängig von der Wirkstoffkonzentration. Das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut beträgt 1,37.

Biotransformation

Elvitegravir wird oxidativ durch CYP3A metabolisiert (Hauptabbaupfad) und durch UGT1A1/3-Enzyme glucuronidiert (Nebenabbaupfad).

Ritonavir hemmt CYP3A und führt dadurch zu einer erheblich erhöhten Plasmakonzentration von Elvitegravir. Die Anwendung von Ritonavir einmal täglich (20-200 mg) führt nach wiederholter einmal täglicher Gabe zu einer erhöhten Elvitegravir-Exposition, wobei diese bei ungefähr 100 mg Ritonavir ein Plateau erreicht. Weitere Erhöhungen der Ritonavir-Dosis führen nicht zu einem weiteren Anstieg der Elvitegravir-Exposition. Die Anwendung von Vitekta ist nur dann angezeigt, wenn es gleichzeitig mit Ritonavir als Booster angewendet wird.

Die mittlere Exposition von nicht-geboostertem Elvitegravir im Steady State (AUC_{τ}) ist nach Mehrfachdosierung ca. 20 % niedriger als nach einer Einzeldosis, was auf eine mittelstarke Selbstinduktion seines Abbaus hinweist. Nach Boostern mit Ritonavir (100 mg) wird eine Nettohemmung des Elvitegravir-Metabolismus beobachtet mit signifikant erhöhten systemischen Expositionen (20-fach größere AUC), hohen Plasmakonzentrationen und längeren medianen Eliminationshalbwertszeiten (9,5 Stunden gegenüber 3,5 Stunden).

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von mit Ritonavir geboostertem [^{14}C]-Elvitegravir war Elvitegravir das vorherrschende Molekül im Plasma; hierauf entfielen ungefähr 94 % bzw. 61 % der zirkulierenden Radioaktivität nach 32 bzw. 48 Stunden. Durch aromatische und aliphatische Hydroxylierung oder Glucuronidierung entstandene Metaboliten liegen in sehr geringen Mengen vor und tragen nicht zur antiviralen Gesamtaktivität von Elvitegravir bei.

Elimination

Nach oraler Anwendung von mit Ritonavir geboostertem [^{14}C]-Elvitegravir wurden 94,8 % der Dosis mit der Fäzes ausgeschieden; dies deckt sich mit der hepatobiliären Elimination von Elvitegravir. 6,7 % der angewendeten Dosis wurden als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von mit Ritonavir geboostertem Elvitegravir liegt im Median bei ca. 8,7 bis 13,7 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Elvitegravir-Exposition im Plasma ist nicht linear und unterproportional zur Dosis, wahrscheinlich aufgrund der durch die Löslichkeit begrenzten Resorption.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Elvitegravir wurde bei älteren Patienten (über 65 Jahren) nicht vollständig untersucht.

Geschlecht

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Geschlechts für geboostertes Elvitegravir festgestellt.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund der ethnischen Zugehörigkeit für geboostertes Elvitegravir festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Elvitegravir bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Bei nicht mit HIV-1 infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von geboostertem Elvitegravir durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Elvitegravir festgestellt. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Vitekta erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Elvitegravir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei nicht mit HIV-1 infizierten Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von geboostertem Elvitegravir durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung und gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Elvitegravir festgestellt. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Vitekta erforderlich. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Elvitegravir wurde bisher nicht untersucht.

Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion

Begrenzte Daten aus einer populationspharmakokinetischen Analyse (n = 56) deuteten darauf hin, dass eine Hepatitis-B- und/oder -C-Infektion keinen klinisch relevanten Effekt auf die systemische Verfügbarkeit von geboostertem Elvitegravir hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die maximalen Elvitegravir-Dosen, die in den Entwicklungstoxizitätsstudien bei Ratten und Kaninchen untersucht wurden, entsprachen Expositionen, die etwa das 29-fache bzw. 0,2-fache der therapeutischen Exposition beim Menschen betragen.

Die Ergebnisse für Elvitegravir waren negativ in *In-vitro*-Tests zur bakteriellen Mutagenität (Ames-Test) und im *In-vivo*-Ratten-Mikronukleustest mit Dosen bis zu 2.000 mg/kg. In einem *In-vitro*-Test auf Chromosomenaberrationen war Elvitegravir mit metabolischer Aktivierung negativ; ohne Aktivierung war jedoch eine uneindeutige Reaktion zu beobachten.

Elvitegravir ergab in Langzeit-Karzinogenitätsstudien nach oraler Verabreichung an Mäusen und Ratten keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potential.

Der Wirkstoff Elvitegravir persistiert in der Umwelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium

Hyprolose

Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Mikrokristalline Cellulose

Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

Macrogol 3350 (E1521)

Poly(vinylalkohol) (partiell hydrolysiert) (E1203)

Talkum (E553b)

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss, die 30 Filmtabletten enthält.

Packungsgröße: 1 Flasche zu 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/883/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt der ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vitekta 85 mg Filmtabletten
Elvitegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 85 mg Elvitegravir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten.
30 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/883/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vitekta 85 mg [Nur auf der äußeren Umhüllung]

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vitekta 150 mg Filmtabletten
Elvitegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Elvitegravir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten.
30 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/883/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vitekta 150 mg [Nur auf der äußeren Umhüllung]

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Vitekta 85 mg Filmtabletten Elvitegravir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vitekta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vitekta beachten?
3. Wie ist Vitekta einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vitekta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Vitekta und wofür wird es angewendet?

Vitekta enthält den Wirkstoff Elvitegravir.

Vitekta ist ein Arzneimittel zur **Therapie der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV)** bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber.

Vitekta muss immer zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln gegen HIV eingenommen werden. Siehe hierzu Abschnitt 3 „Wie ist Vitekta einzunehmen?“.

Das HI-Virus bildet ein Enzym, die sogenannte HIV-Integrase. Dieses Enzym hilft dem Virus dabei, sich in Ihren Körperzellen zu vermehren. Vitekta macht das Enzym funktionsunfähig und verringert die HIV-Menge in Ihrem Körper. Dadurch wird Ihr Immunsystem gestärkt und das Risiko für die Entwicklung von Erkrankungen gesenkt, die durch die HIV-Infektion verursacht werden.

Dieses Arzneimittel heilt die HIV-Infektion nicht. Sie können während der Einnahme von Vitekta weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vitekta beachten?

Vitekta darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch gegen Elvitegravir** oder einen der in Abschnitt 6 dieser Packungsbeilage genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- **wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:**
- **Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin**, zur Therapie der Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen
- **Rifampicin**, zur Vorbeugung und Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen, oder Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten

→ **Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie kein Vitekta ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ihre Behandlung mit Vitekta darf nur von einem Arzt begonnen werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels **können Sie HIV auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern. Dieses Arzneimittel heilt die HIV-Infektion nicht. Sie können während der Einnahme von Vitekta weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Vitekta einnehmen:

- **wenn Sie Leberprobleme haben oder früher einmal eine Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, hatten.** Patienten mit einer Lebererkrankung wie einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretrovirale Arzneimittel erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise tödlich verlaufender Leberkomplikationen auf. Wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt sorgfältig die bestmögliche Behandlung für Sie auswählen.

→ **Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von Vitekta beginnen.**

Während der Einnahme von Vitekta

Achten Sie bitte auf die folgenden Anzeichen:

- **alle Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion**
- **Knochenprobleme**

→ **Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.** Nähere Informationen siehe Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

Kinder und Jugendliche

- **Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.** Die Anwendung von Vitekta bei Kindern und Jugendlichen wurde bisher nicht untersucht.

Einnahme von Vitekta zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen oder kürzlich andere Arzneimittel

eingenommen haben. Hierzu zählen auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel. Bei Einnahme von Vitekta mit anderen Arzneimitteln kann es zu Wechselwirkungen kommen, wodurch die Menge an Vitekta oder die der anderen Arzneimittel in Ihrem Blut beeinflusst werden kann. Möglicherweise wirken Ihre Arzneimittel dann nicht mehr richtig oder es kommt zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen.

Arzneimittel, die niemals zusammen mit Vitekta eingenommen werden dürfen:

- **Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin**, zur Therapie der Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen
- **Rifampicin**, zur Vorbeugung und Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen, oder Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten

Andere Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion:

Sie dürfen Vitekta nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- **Cobicistat**
- **Elvitegravir**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **Efavirenz**
- **Nevirapin**
- **Didanosin** (siehe auch Abschnitt 3 dieser Packungsbeilage)

→ Wenn Sie eines dieser Arzneimittel gegen HIV einnehmen, **informieren Sie Ihren Arzt.**

Sonstige Arzneimittel:

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **Rifabutin**, zur Behandlung von bakteriellen Infektionen einschließlich Tuberkulose
- **Warfarin**, zur Blutverdünnung
- **Anti-Baby-Pille**, zur Empfängnisverhütung
- **Bosentan**, zur Behandlung der primären arteriellen Hypertonie
- **Antazida**, zur Behandlung von Sodbrennen oder Säurerückfluss, zum Beispiel Aluminium-/Magnesiumhydroxid oder Calciumcarbonat (siehe auch Abschnitt 3 dieser Packungsbeilage)
- **Multivitaminpräparate**, als Nahrungsergänzungsmittel (siehe auch Abschnitt 3 dieser Packungsbeilage)

→ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **informieren Sie Ihren Arzt.**

→ **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel oder irgendein anderes Arzneimittel einnehmen.** Brechen Sie die Therapie nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Frauen dürfen nicht schwanger werden**, während sie Vitekta einnehmen.
- Wenden Sie während der Einnahme von Vitekta eine wirksame Verhütungsmethode an.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls Sie schwanger werden.** Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Vitekta nicht einnehmen, es sei denn, Sie und Ihr Arzt entscheiden, dass dies unbedingt notwendig ist. Ihr Arzt wird mit Ihnen den möglichen Nutzen und die Risiken einer Einnahme von Vitekta für Sie und Ihr Kind besprechen.

Sie dürfen während der Behandlung mit Vitekta nicht stillen: Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertreten kann. Es wird

empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung des Virus über die Muttermilch auf ihr Kind zu vermeiden.

Vitekta enthält Lactose

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Lactose nicht vertragen oder Unverträglichkeiten gegenüber anderen Zuckerarten haben. Vitekta enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Vitekta daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber Lactose oder gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Vitekta einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Dadurch wird gewährleistet, dass Ihr Arzneimittel seine volle Wirkung erzielt und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Ändern Sie Ihre Dosis nur, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.

Sie müssen Vitekta grundsätzlich zusammen mit einer der folgenden Arzneimittelkombinationen einnehmen:

- Atazanavir und Ritonavir
- Darunavir und Ritonavir
- Fosamprenavir und Ritonavir
- Lopinavir/Ritonavir

Eine Dosis von 85 mg wird empfohlen,
wenn Sie Vitekta zusammen mit folgenden Kombinationen einnehmen:

- Atazanavir und Ritonavir
- Lopinavir/Ritonavir

Bei diesen Kombinationen beträgt die Dosis eine 85 mg-Tablette einmal täglich zum Essen. Die Tablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden. Nehmen Sie die 85 mg-Tablette zur selben Zeit ein wie Atazanavir und Ritonavir, bzw. zur selben Zeit wie die erste Dosis Lopinavir/Ritonavir.

Eine Dosis von 150 mg wird empfohlen,
wenn Sie Vitekta zusammen mit folgenden Kombinationen einnehmen:

- Darunavir und Ritonavir
- Fosamprenavir und Ritonavir

Bei diesen Kombinationen beträgt die Dosis eine 150 mg-Tablette einmal täglich zum Essen. Die Tablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden. Nehmen Sie die 150 mg-Tablette zur selben Zeit ein wie die erste Dosis Darunavir bzw. Fosamprenavir und Ritonavir. Beachten Sie die Packungsbeilage von Vitekta 150 mg Filmtabletten.

Wenn Sie außerdem andere Arzneimittel einnehmen:

Wenn Sie außerdem Didanosin einnehmen, muss die Einnahme mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach der Einnahme von Vitekta erfolgen.

Wenn Sie außerdem ein Antazidum, wie z. B. Aluminium-/Magnesiumhydroxid oder Calciumcarbonat, oder ein **Multivitaminpräparat einnehmen,** muss die Einnahme mindestens 4 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme von Vitekta erfolgen.

Wenn Sie eine größere Menge von Vitekta eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine höhere als die empfohlene Vitekta-Dosis eingenommen haben, können Sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen dieses Arzneimittels haben (siehe Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage).

Wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder die nächste Notaufnahme zur Beratung. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Vitekta vergessen haben

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Vitekta auslassen.

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben:

- **Wenn Sie dies innerhalb von 18 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Vitekta **bemerken**, müssen Sie die Einnahme der Tablette so bald wie möglich nachholen. Nehmen Sie die Tablette immer zum Essen ein. Die folgende Dosis nehmen Sie dann zur gewohnten Zeit ein.
- **Wenn Sie dies erst später als 18 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Vitekta **bemerken**, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit zum Essen ein.

Wenn Sie sich weniger als 1 Stunde nach der Einnahme von Vitekta übergeben haben, nehmen Sie eine weitere Tablette mit Nahrung ein.

Brechen Sie die Einnahme von Vitekta nicht ab

Brechen Sie die Einnahme von Vitekta nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie die Einnahme von Vitekta abbrechen, kann Ihr Ansprechen auf eine zukünftige Behandlung erheblich beeinträchtigt sein. Falls die Behandlung mit Vitekta aus irgendeinem Grund abgebrochen wurde, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie wieder mit der Einnahme von Vitekta beginnen.

Suchen Sie rechtzeitig Ihren Arzt auf **bevor Sie kein Vitekta mehr haben**. Dies ist äußerst wichtig, da sich das Virus schon vermehren kann, wenn das Arzneimittel auch nur für kurze Zeit abgesetzt wird, und die Erkrankung danach möglicherweise schwerer zu behandeln ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Behandlung einer HIV-Infektion kann nicht immer unterschieden werden, welche Nebenwirkungen durch Vitekta, durch andere Arzneimittel, die Sie gleichzeitig einnehmen, oder durch die HIV-Infektion selbst verursacht werden.

Häufige Nebenwirkungen

(können bei 1-10 von 100 behandelten Patienten auftreten)

- Bauchschmerzen
- Erbrechen
- Hautausschlag
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Übelkeit
- Müdigkeit

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 behandelten Patienten auftreten)

- Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche (bei Patienten, die bereits zuvor eine Depression oder psychiatrische Erkrankung hatten)
- Depression
- Schlafstörungen (*Schlaflosigkeit*)
- Verdauungsprobleme, die nach den Mahlzeiten zu Beschwerden führen (*Dyspepsie*)
- Bauchblähung
- Blähungen
- Schwindelgefühl
- Kribbeln
- Schläfrigkeit
- Geschmacksstörung

→ Wenn Sie vermuten, dass eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen aufgetreten ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Weitere Nebenwirkungen, die während einer HIV-Therapie auftreten können

Die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- **Alle Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion.** Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und vorbestehenden Infektionen können nach Beginn der Behandlung mit Vitekta Anzeichen einer Infektion und Entzündung auftreten oder bestehende Anzeichen einer Infektion sich verschlechtern. Diese Anzeichen können ein Hinweis darauf sein, dass sich das gestärkte Immunsystem Ihres Körpers gegen eine Infektion zur Wehr setzt. Achten Sie auf alle Anzeichen einer Entzündung oder Infektion, sobald Sie mit der Einnahme von Vitekta beginnen. Falls Sie Anzeichen einer Entzündung oder Infektion bemerken, **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.** Zusätzlich zu diesen Infektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Anzeichen, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

- **Knochenprobleme.** Bei einigen Patienten, die antiretrovirale Kombinationstherapien erhalten, kann sich eine Knochenerkrankung entwickeln, die als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnet wird. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung gehören möglicherweise unter anderem: die Dauer der antiretroviralen Kombinationstherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression und ein höherer Body-Mass-Index. Anzeichen einer Osteonekrose sind:
 - Gelenksteife
 - Gelenkbeschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter)
 - Bewegungsstörungen
 Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, **informieren Sie Ihren Arzt.**

Meldung von Nebenwirkungen

→ **Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.** Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Vitekta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vitekta enthält

Der Wirkstoff ist: Elvitegravir. Jede Filmtablette enthält 85 mg Elvitegravir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Lactose (als Monohydrat), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat.

Filmüberzug:

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Macrogol 3350 (E1521), Poly(vinylalkohol) (partiell hydrolysiert) (E1203), Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Vitekta aussieht und Inhalt der Packung

Vitekta Filmtabletten sind grüne, fünfeckige Tabletten. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite die Zahl „85“.

Die folgende Packungsgröße ist verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche mit 30 Filmtabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences 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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Vitekta 150 mg Filmtabletten

Elvitegravir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vitekta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vitekta beachten?
3. Wie ist Vitekta einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vitekta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Vitekta und wofür wird es angewendet?

Vitekta enthält den Wirkstoff Elvitegravir.

Vitekta ist ein Arzneimittel zur **Therapie der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV)** bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber.

Vitekta muss immer zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln gegen HIV eingenommen werden. Siehe hierzu Abschnitt 3 „Wie ist Vitekta einzunehmen?“.

Das HI-Virus bildet ein Enzym, die sogenannte HIV-Integrase. Dieses Enzym hilft dem Virus dabei, sich in Ihren Körperzellen zu vermehren. Vitekta macht das Enzym funktionsunfähig und verringert die HIV-Menge in Ihrem Körper. Dadurch wird Ihr Immunsystem gestärkt und das Risiko für die Entwicklung von Erkrankungen gesenkt, die durch die HIV-Infektion verursacht werden.

Dieses Arzneimittel heilt die HIV-Infektion nicht. Sie können während der Einnahme von Vitekta weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vitekta beachten?

Vitekta darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch gegen Elvitegravir** oder einen der in Abschnitt 6 dieser Packungsbeilage genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- **wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:**
- **Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin**, zur Therapie der Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen
- **Rifampicin**, zur Vorbeugung und Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen, oder Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten

→ **Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie kein Vitekta ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ihre Behandlung mit Vitekta darf nur von einem Arzt begonnen werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels **können Sie HIV auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern. Dieses Arzneimittel heilt die HIV-Infektion nicht. Sie können während der Einnahme von Vitekta weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Vitekta einnehmen:

- **wenn Sie Leberprobleme haben oder früher einmal eine Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, hatten.** Patienten mit einer Lebererkrankung wie einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretrovirale Arzneimittel erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise tödlich verlaufender Leberkomplikationen auf. Wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt sorgfältig die bestmögliche Behandlung für Sie auswählen.

→ **Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von Vitekta beginnen.**

Während der Einnahme von Vitekta

Achten Sie bitte auf die folgenden Anzeichen:

- **alle Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion**
- **Knochenprobleme**

→ **Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.** Nähere Informationen siehe Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

Kinder und Jugendliche

- **Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.** Die Anwendung von Vitekta bei Kindern und Jugendlichen wurde bisher nicht untersucht.

Einnahme von Vitekta zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen oder kürzlich andere Arzneimittel

eingenommen haben. Hierzu zählen auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel. Bei Einnahme von Vitekta mit anderen Arzneimitteln kann es zu Wechselwirkungen kommen, wodurch die Menge an Vitekta oder die der anderen Arzneimittel in Ihrem Blut beeinflusst werden kann. Möglicherweise wirken Ihre Arzneimittel dann nicht mehr richtig oder es kommt zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen.

Arzneimittel, die niemals zusammen mit Vitekta eingenommen werden dürfen:

- **Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin**, zur Therapie der Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen
- **Rifampicin**, zur Vorbeugung und Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen, oder Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten

Andere Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion:

Sie dürfen Vitekta nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- **Cobicistat**
- **Elvitegravir**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **Efavirenz**
- **Nevirapin**
- **Didanosin** (siehe auch Abschnitt 3 dieser Packungsbeilage)

→ Wenn Sie eines dieser Arzneimittel gegen HIV einnehmen, **informieren Sie Ihren Arzt.**

Sonstige Arzneimittel:

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **Rifabutin**, zur Behandlung von bakteriellen Infektionen einschließlich Tuberkulose
- **Warfarin**, zur Blutverdünnung
- **Anti-Baby-Pille**, zur Empfängnisverhütung
- **Bosentan**, zur Behandlung der primären arteriellen Hypertonie
- **Antazida**, zur Behandlung von Sodbrennen oder Säurerückfluss, zum Beispiel Aluminium-/Magnesiumhydroxid oder Calciumcarbonat (siehe auch Abschnitt 3 dieser Packungsbeilage)
- **Multivitaminpräparate**, als Nahrungsergänzungsmittel (siehe auch Abschnitt 3 dieser Packungsbeilage)

→ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **informieren Sie Ihren Arzt.**

→ **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel oder irgendein anderes Arzneimittel einnehmen.** Brechen Sie die Therapie nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Frauen dürfen nicht schwanger werden**, während sie Vitekta einnehmen.
- Wenden Sie während der Einnahme von Vitekta eine wirksame Verhütungsmethode an.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls Sie schwanger werden.** Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Vitekta nicht einnehmen, es sei denn, Sie und Ihr Arzt entscheiden, dass dies unbedingt notwendig ist. Ihr Arzt wird mit Ihnen den möglichen Nutzen und die Risiken einer Einnahme von Vitekta für Sie und Ihr Kind besprechen.

Sie dürfen während der Behandlung mit Vitekta nicht stillen: Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertreten kann. Es wird

empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung des Virus über die Muttermilch auf ihr Kind zu vermeiden.

Vitekta enthält Lactose

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Lactose nicht vertragen oder Unverträglichkeiten gegenüber anderen Zuckerarten haben. Vitekta enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Vitekta daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber Lactose oder gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Vitekta einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Dadurch wird gewährleistet, dass Ihr Arzneimittel seine volle Wirkung erzielt und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Ändern Sie Ihre Dosis nur, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.

Sie müssen Vitekta grundsätzlich zusammen mit einer der folgenden Arzneimittelkombinationen einnehmen:

- Atazanavir und Ritonavir
- Darunavir und Ritonavir
- Fosamprenavir und Ritonavir
- Lopinavir/Ritonavir

Eine Dosis von 150 mg wird empfohlen,
wenn Sie Vitekta zusammen mit folgenden Kombinationen einnehmen:

- Darunavir und Ritonavir
- Fosamprenavir und Ritonavir

Bei diesen Kombinationen beträgt die Dosis eine 150 mg-Tablette einmal täglich zum Essen. Die Tablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden. Nehmen Sie die 150 mg-Tablette zur selben Zeit ein wie die erste Dosis Darunavir bzw. Fosamprenavir und Ritonavir.

Eine Dosis von 85 mg wird empfohlen,
wenn Sie Vitekta zusammen mit folgenden Kombinationen einnehmen:

- Atazanavir und Ritonavir
- Lopinavir/Ritonavir

Bei diesen Kombinationen beträgt die Dosis eine 85 mg-Tablette einmal täglich zum Essen. Die Tablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden. Nehmen Sie die 85 mg-Tablette zur selben Zeit ein wie Atazanavir und Ritonavir, bzw. zur selben Zeit wie die erste Dosis Lopinavir/Ritonavir. Beachten Sie die Packungsbeilage von Vitekta 85 mg Filtabletten.

Wenn Sie außerdem andere Arzneimittel einnehmen:

Wenn Sie außerdem Didanosin einnehmen, muss die Einnahme mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach der Einnahme von Vitekta erfolgen.

Wenn Sie außerdem ein Antazidum, wie z. B. Aluminium-/Magnesiumhydroxid oder Calciumcarbonat, oder ein **Multivitaminpräparat einnehmen,** muss die Einnahme mindestens 4 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme von Vitekta erfolgen.

Wenn Sie eine größere Menge von Vitekta eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine höhere als die empfohlene Vitekta-Dosis eingenommen haben, können Sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen dieses Arzneimittels haben (siehe Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage).

Wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder die nächste Notaufnahme zur Beratung. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Vitekta vergessen haben

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Vitekta auslassen.

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben:

- **Wenn Sie dies innerhalb von 18 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Vitekta **bemerken**, müssen Sie die Einnahme der Tablette so bald wie möglich nachholen. Nehmen Sie die Tablette immer zum Essen ein. Die folgende Dosis nehmen Sie dann zur gewohnten Zeit ein.
- **Wenn Sie dies erst später als 18 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Vitekta **bemerken**, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit zum Essen ein.

Wenn Sie sich weniger als 1 Stunde nach der Einnahme von Vitekta übergeben haben, nehmen Sie eine weitere Tablette mit Nahrung ein.

Brechen Sie die Einnahme von Vitekta nicht ab

Brechen Sie die Einnahme von Vitekta nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie die Einnahme von Vitekta abbrechen, kann Ihr Ansprechen auf eine zukünftige Behandlung erheblich beeinträchtigt sein. Falls die Behandlung mit Vitekta aus irgendeinem Grund abgebrochen wurde, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie wieder mit der Einnahme von Vitekta beginnen.

Suchen Sie rechtzeitig Ihren Arzt auf **bevor Sie kein Vitekta mehr haben**. Dies ist äußerst wichtig, da sich das Virus schon vermehren kann, wenn das Arzneimittel auch nur für kurze Zeit abgesetzt wird, und die Erkrankung dadurch möglicherweise schwerer zu behandeln ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Behandlung einer HIV-Infektion kann nicht immer unterschieden werden, welche Nebenwirkungen durch Vitekta, durch andere Arzneimittel, die Sie gleichzeitig einnehmen, oder durch die HIV-Infektion selbst verursacht werden.

Häufige Nebenwirkungen

(können bei 1-10 von 100 behandelten Patienten auftreten)

- Bauchschmerzen
- Erbrechen
- Hautausschlag
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Übelkeit
- Müdigkeit

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 behandelten Patienten auftreten)

- Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche (bei Patienten, die bereits zuvor eine Depression oder psychiatrische Erkrankung hatten)
- Depression
- Schlafstörungen (*Schlaflosigkeit*)
- Verdauungsprobleme, die nach den Mahlzeiten zu Beschwerden führen (*Dyspepsie*)
- Bauchblähung
- Blähungen
- Schwindelgefühl
- Kribbeln
- Schläfrigkeit
- Geschmacksstörung

→ Wenn Sie vermuten, dass eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen aufgetreten ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Weitere Nebenwirkungen, die während einer HIV-Therapie auftreten können

Die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- **Alle Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion.** Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und vorbestehenden Infektionen können nach Beginn der Behandlung mit Vitekta Anzeichen einer Infektion und Entzündung auftreten oder bestehende Anzeichen einer Infektion sich verschlechtern. Diese Anzeichen können ein Hinweis darauf sein, dass sich das gestärkte Immunsystem Ihres Körpers gegen eine Infektion zur Wehr setzt. Achten Sie auf alle Anzeichen einer Entzündung oder Infektion, sobald Sie mit der Einnahme von Vitekta beginnen. Falls Sie Anzeichen einer Entzündung oder Infektion bemerken, **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.** Zusätzlich zu diesen Infektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Anzeichen, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

- **Knochenprobleme.** Bei einigen Patienten, die antiretrovirale Kombinationstherapien erhalten, kann sich eine Knochenerkrankung entwickeln, die als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnet wird. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung gehören möglicherweise unter anderem: die Dauer der antiretroviralen Kombinationstherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression und ein höherer Body-Mass-Index. Anzeichen einer Osteonekrose sind:
 - Gelenksteife
 - Gelenkbeschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter)
 - Bewegungsstörungen
 Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, **informieren Sie Ihren Arzt.**

Meldung von Nebenwirkungen

→ **Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.** Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Vitekta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vitekta enthält

Der Wirkstoff ist: Elvitegravir. Jede Filmtablette enthält 150 mg Elvitegravir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Lactose (als Monohydrat), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat.

Filmüberzug:

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Macrogol 3350 (E1521), Poly(vinylalkohol) (partiell hydrolysiert) (E1203), Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Vitekta aussieht und Inhalt der Packung

Vitekta Filmtabletten sind grüne, dreieckige Tabletten. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite die Zahl „150“.

Die folgende Packungsgröße ist verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche mit 30 Filmtabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences 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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.