

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vitekta 85 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 85 mg elvitegraviiri.

Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks tablett sisaldab 6,2 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Rohelised viisnurgakujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõduga 8,9 mm x 8,7 mm, mille ühele küljele on märgitud "GSP" ja teisele number "85".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vitekta manustamine koos ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori ja teiste retroviiruste vastaste ainetega on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse 1. tüübi viiruse (HIV-1) raviks täiskasvanutel, kes on nakatunud HIV-1-ga ilma teadaolevate elvitegraviiri resistentide seotud mutatsioonideta (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Vitekta tuleb manustada koos ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Tuleb tutvuda koosmanustatava ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Vitekta soovitatav annus on üks 85 mg tablett või üks 150 mg tablett võetuna suukaudselt üks kord ööpäevas koos toiduga. Vitekta annuse valik sõltub koosmanustatavast proteaasi inhibiitorist (vt tabel 1 ja lõigud 4.4 ja 4.5). 150 mg tableti kasutamisel tutvuge palun Vitekta 150 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttega.

Vitekta tuleb manustada üks kord ööpäevas järgmiselt.

- Kas samaaegselt koos üks kord ööpäevas manustatava ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoriga
- Või koos kaks korda ööpäevas manustatava ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori esimese annusega.

Tabel 1: Soovitavad annustamisskeemid

Vitekta annus	Koosmanustatud ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori annus
85 mg kord ööpäevas	Atasnaviir 300 mg ja ritonaviir 100 mg kord ööpäevas
	Lopinaviir 400 mg ja ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas
150 mg kord ööpäevas	Darunaviir 600 mg ja ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas
	Fosamprenaviir 700 mg ja ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas

Puuduvad andmed, mis soovitsid Vitekta kasutamist teiste annustamissageduste või HIV-1 proteaasi inhibiitoritega kui need, mis on toodud tabelis 1.

Vahele jäänud annus

Juhul kui patsient jätab ühe Vitekta annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 18 tundi, peab ta võimalikult ruttu võtma Vitekta koos toiduga ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui Vitekta võtmise tavapärasest ajast on möödunud rohkem kui 18 tundi ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 1 tund pärast Vitekta võtmist, tuleb võtta veel üks tablett.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Puuduvad andmed, mille põhjal anda annustamissoovitusi üle 65-aastastele patsientidele (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge (Child-Pugh klass A) või mõelduka (Child-Pugh klass B) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja Vitekta annust korrigeerida. Elvitegraviiri ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Elvitegraviiri ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.1). Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Vitekta tuleb manustada suukaudselt üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2). Õhukese polümeerikattega tabletti ei tohi närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Koosmanustamine koos järgmiste ravimitega, kuna see võib põhjustada viroloogilise vastuse kadumist ning võimaliku resistentsuse välja kujunemist (vt lõik 4.5).

- Krambivastased ravimid: karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin
- Mükobakterite vastased ravimid: rifampitsiin
- Taimsed preparaadid: naistepuna (*Hypericum perforatum*)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Vitekta kasutamine HIV-1 proteaasi inhibiitoritega või annustamissagedustel, mida ei ole toodud tabelis 1, võib anda tulemuseks ebapiisavad või liiga kõrged elvitegraviiri ja/või koosmanustatud ravimite plasmakontsentratsioonid.

Resistentsus

Elvitegraviirile resistentsetel viirustel esineb enamjuhtudel ristresistentsust integraasi ahela ülekandmise inhibiitori raltegraviiriga (vt lõik 5.1).

Elvitegraviiril on suhteliselt madal geneetilise resistentsuse barjäär. Seetõttu tuleb Vitekta viroloogilise ravivastuse puudumise ning resistentsuse väljakujunemise minimeerimiseks manustada igal võimalusel täisaktiivse, ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori ja teise täisaktiivse, retroviiruste vastase ravimiga (vt lõik 5.1).

Koosmanustamine teiste ravimitega

Elvitegraviir metaboliseerub peamiselt CYP3A vahendusel. Vitekta ja tugevate CYP3A indutseerijate (sh näistepuna [*Hypericum perforatum*], rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Vitekta koosmanustamine mõõdukate CYP3A indutseerijatega (sh, kuid mitte ainult, efaviirens ja beseptiin) ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kuna Vitekta tuleb manustada koos ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoritega, peavad ravimi määravad tutvuma koosmanustatava proteaasi inhibiitori ja ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega, kus on toodud vastunäidustatud ravimite loend ja muud olulised ravimite koostoimed, mis võivad põhjustada eluohtlikke kõrvaltoimeid või mille tulemusel võib ravitoime kaduda ja välja kujuneda resistentsus.

Atasanaviir/ritonaviir ja lopinaviir/ritonaviir suurendavad märkimisväärselt elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5). Kasutamisel koos atasanaviiri/ritonaviiri ja lopinaviiri/ritonaviiriga tuleb Vitekta annust vähendada 150 mg-lt ööpäevas 85 mg-le ööpäevas (vt lõik 4.2).

Vitekta ja seonduvate toimeainete koosmanustamine. Vitekta tuleb kasutada koos ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoriga. Vitekta ei tohi kasutada proteaasi inhibiitoriga, mille võimendamiseks on kasutatud teisi preparaate, kuna selliste kombinatsioonide annustamissoovitusi ei ole veel välja selgitatud. Elvitegraviiri võimendamine mitte ritonaviiri, vaid teise preparaadiga, võib põhjustada elvitegraviiri ja/või proteaasi inhibiitori plasmakontsentratsioonide langust suboptimaalsele tasemele, mille tulemusel võib ravitoime kaduda ja välja kujuneda resistentsus.

Vitekta ei tohi kasutada koos elvitegraviiri sisaldavate ravimitega ega muude farmakokineetiliste võimendajatega kui ritonaviir.

Rasestumisest hoidumine

Rasestuda võivas eas naispatsiendid peavad kasutama kas hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, mis sisaldavad vähemalt 30 mikrogrammi etinüülöstradiooli ja norgestimaati (progestageenina) või alternatiivset usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Elvitegraviiri koosmanustamist suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, mis sisaldavad progestageene (v.a norgestimaat) ei ole uuritud ja tuleb seetõttu vältida.

Östrogeene hormoonasendusravina kasutavaid patsiente tuleb kliiniliselt hoolikalt jälgida östrogeenidefitsiidi nähtude suhtes (vt lõik 4.5).

Oportunistlikud infektsioonid

Vitektat või ükskõik millist teist retroviiruste vastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tüsistused ning seetõttu peavad nad jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

Kaasuva B- või C-viirushepatiidi HIV patsiendid

Retroviiruste vastast ravi saanud kroonilise B- või C-hepatiidi patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks.

Kaasuva B-hepatiidi viirusinfektsiooniga (HBV) patsientide puhul peavad arstid HIV-infektsiooni optimaalseks kontrollimiseks jälgima ajakohaseid HIV-ravi juhiseid.

Maksahaigused

Elvitegraviiri ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass C). Kerge (Child-Pugh klass A) või mõõduka (Child-Pugh klass B) maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid ei vaja Vitekta annuse korrigeerimist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga, patsientidel esineb retroviiruste vastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kahjustusi ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastase raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviiruste vastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviiruste vastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kübar osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskasvatus.

Abiained

Vitekta sisaldab laktoosi. Seetõttu ei tohiks seda ravimit kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Koostoimed CYP3A indutseerijatega

Elvitegraviir metaboliseerub peamiselt CYP3A vahendusel (vt lõik 5.2). Ravimid, mis on tugevad (põhjustavad substraadi kliirensi > 5-kordset suurenemist) või mõõdukad (põhjustavad substraadi kliirensi 2-5-kordset suurenemist) CYP3A indutseerijad, vähendavad eeldatavasti elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

Vitekta koosmanustamine ravimitega, mis on tugevad CYP3A indutseerijad, on vastunäidustatud, sest elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni eeldatav vähenemine võib viia ravitoime kadumiseni ja resistentsuse välja kujunemiseni elvitegraviirile (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Vitekta koosmanustamine ravimitega, mis on mõõdukad CYP3A indutseerijad (sh, kuid mitte ainult, efaviirens ja bosentaan), ei ole soovitatav, sest elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni eeldatav vähenemine võib viia ravitoime kadumiseni ja resistentsuse välja kujunemiseni elvitegraviirile (vt lõik 4.4).

Koostoimed, mille puhul tuleb Vitekta annust kohandada

Elvitegraviir metaboliseeritakse oksüdatiivselt CYP3A vahendusel (peamine tee) ning glükuroniseeritakse UGT1A1/3 ensüümide vahendusel (teine tee). Vitekta koosmanustamine ravimitega, mis on tugevad UGT1A1/3 inhibiitorid, võib viia elvitegraviiri plasmakontsentratsioonide tõusuni, mille tõttu võib vajalikuks osutuda annuse kohandamine. Nt, atasanaviir/ritonaviir ja lopinaviir/ritonaviir (tugevad UGT1A1/3 inhibiitorid) suurendavad märkimisväärselt elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni (vt tabel 2). Sellest lähtuvalt tuleb kasutamisel koos atasanaviiri/ritonaviiri ja lopinaviiri/ritonaviiriga Vitekta annust vähendada 50 mg-lt ööpäevas 85 mg-le ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Muud koostoimed

Elvitegraviir on mõõdukas indutseerija ja võib potentsiaalselt indutseerida CYP2C9-d ja/või indutseeritavaid UGT-ensüüme. Elvitegraviir võib seega vähendada CYP2C9 substraatide (nt varfariin) või UGT substraatide (nt etinüülöstradiol) plasmakontsentratsioone. Lisaks sellele on *in vitro* uuringud näidanud, et elvitegraviir on nõrk kuni mõõdukas CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A ensüümide indutseerija. Elvitegraviir võib potentsiaalselt olla ka nõrk kuni mõõdukas CYP2B6 ja CYP2C8 ensüümide indutseerija, kuna neid ensüüme reguleeritakse sarnaselt CYP2C9 ja CYP3A-le. Siiski, kliinilised andmed on näidanud, et metadooni (mis metaboliseerub peamiselt CYP2B6 ja CYP2C19 vahendusel) ekspositsioonis ei toimu pärast võimendatud elvitegraviiriga manustamist võrreldes metadooni üksimanustamisega kliiniliselt olulisi muutusi (vt tabel 2). Elvitegraviir on *in vitro* OATP1B1 ja OATP1B3 substraat ja OATP1B3 inhibiitor. Nende koostoimete asjakohasus *in vivo* on välja selgitamata.

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud elvitegraviiri koostoimed võimalike koosmanustatavate ravimitega (tõus on näidatud kui “↑”, langus kui “↓”, muutusteta kui “↔”). Kirjeldatud koostoimed põhinevad ka ravimi koostoimeuuringutel või eeldatavast koostoime suurusjärgust ja tõsiste kõrvaltoimete potentsiaalset või ravitoime kadumisest lähtuvalt prognoositud koostoimetel.

Koostoimete uurimisel kasutati Vitekta toime kindlaks määramisel võimendatud elvitegraviiri farmakokineetika (kasutades farmakokineetilise toime võimendajana kas ritonaviiri või kobitsistaati) võrdlemist koosmanustatava ravimi puudumisel ja olemasolul. Koostoimeid võimendamata elvitegraviiriga ei uuritud. Välja arvatud tabelis 2 märgitud erandid, oli võimendatud elvitegraviiri või koosmanustatud ravimi annus nii eraldi- kui koosmanustamisel sama. Tabelis 2 toodud proteaasi inhibiitorite farmakokineetilisi parameetreid hinnati ritonaviiri olemasolul.

Kuigi ravimi ja elvitegraviiri vahel ei pruugi esineda ei tegelikke ega prognoositud koostoimeid, võib esineda koostoimeid ravimi ja ritonaviiri ja/või elvitegraviiriga koosmanustatud proteaasi inhibiitori vahel. Ravimi määraja peab alati tutvuma ritonaviiri või proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Tabel 2: Koostoimed elvitegraviiri ja teiste ravimite vahel

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta ritonaviiriga võimendatud elvitegraviir
RETROVIIRUSTE VASTASED RAVIMID		
HIV proteaasi inhibiitorid		
Atasanaviir (300 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (200 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Atasanaviir/ritonaviir suurendab oluliselt elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni. Elvitegraviir: AUC: ↑ 100% C _{max} : ↑ 85% C _{min} : ↑ 188% Atasanaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35%	Kasutamisel atasanaviiriga peab Vitekta annus olema 85 mg üks kord ööpäevas. Kasutamisel Vitekta on atasanaviiri soovituslik annus 300 mg koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. Koosmanustamisel atasanaviiri teiste annustega ei saa andmete puudumise tõttu annustamissoovitusi anda (vt lõik 4.2).
Atasanaviir (300 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (85 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↑ 38%* Atasanaviir: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** * võrreldes annusega elvitegraviir/ritonaviir 150/100 mg üks kord ööpäevas. ** võrreldes annusega atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas.	
Darunaviir (600 mg kaks kord ööpäevas) Elvitegraviir (125 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg kaks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17%	Kasutamisel darunaviiriga peab Vitekta annus olema 150 mg üks kord ööpäevas. Koosmanustamiseks darunaviiri teiste annustega ei saa andmete puudumise tõttu annustamissoovitusi anda (vt lõik 4.2).
Fosamprenaviir (700 mg kaks kord ööpäevas) Elvitegraviir (125 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg kaks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Kasutamisel fosamprenaviiriga peab Vitekta annus olema 150 mg üks kord ööpäevas. Koosmanustamiseks fosamprenaviiri teiste annustega ei saa andmete puudumise tõttu annustamissoovitusi anda (vt lõik 4.2).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta ritonaviiriga võimendatud elvitegraviir
Lopinaviir/ritonaviir (400/100 mg kaks kord ööpäevas) Elvitegraviir (125 mg üks kord ööpäevas)	Lopinaviir/ritonaviir suurendab oluliselt elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni. Elvitegraviir: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 52% C _{min} : ↑ 138% Lopinaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8%	Kasutamisel lopinaviir/ritonaviiriga peab Vitekta annus olema 85 mg üks kord ööpäevas. Koosmanustamiseks lopinaviiri/ritonaviiri teiste annustega ei saa andmete puudumise tõttu annustamissoovitusi anda (vt lõik 4.2)
Tipranaviir (500 mg kaks kord ööpäevas) Elvitegraviir (200 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (200 mg kaks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tipranaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11%	Ebapiisavate kliiniliste andmete tõttu ei ole elvitegraviiri manustamine koos tipranaviiriga soovitatav (vt lõik 4.2).
Nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid		
Didanosiin (400 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (200 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Didanosiin: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 16%	Kuna didanosiooni manustatakse tühja kõhuga, tuleb didanosiooni manustada vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast Vitekta (mida manustatakse koos toiduga). Soovitatav on kliiniline jälgimine.
Zidovudiin (300 mg kaks korda ööpäevas) Elvitegraviir (200 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zidovudiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vitekta manustamisel koos zidovudiiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
Stavudiin (40 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (200 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Stavudiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vitekta manustamisel koos stavudiiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
Abakaviir (600 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (200 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abakaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vitekta manustamisel koos abakaviiriga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta ritonaviiriga võimendatud elvitegraviir
Tenofoviirdisoproksiilfumaraat (300 mg üks kord ööpäevas) Emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (500 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Vitekta manustamisel koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi või emtritsitabiiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
Mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid		
Efaviirens	Koostoimeid elvitegraviiriga ei ole uuritud. Efaviirensi ja elvitegraviiri koosmanustamisel elvitegraviiri plasmakontsentratsioonid eeldatavasti vähenevad, mille tulemusel võib ravitoime kaduda ja välja kujuneda resistentsus.	Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Etraviriin (200 mg kaks kord ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Etraviriin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Vitekta manustamisel koos etraviriiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
Nevirapiin	Koostoimeid elvitegraviiriga ei ole uuritud. Nevirapiini ja elvitegraviiri koosmanustamisel elvitegraviiri plasmakontsentratsioonid eeldatavasti vähenevad, mille tulemusel võib ravitoime kaduda ja välja kujuneda resistentsus.	Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Rilpiviriin	Koostoimeid elvitegraviiriga ei ole uuritud.	Elvitegraviiri ja rilpiviriini koosmanustamisel elvitegraviiri plasmakontsentratsioonid eeldatavasti ei muutu, seetõttu ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
CCR5 antagonistid		
Maravirok (150 mg kaks kord ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Maravirok: [§] AUC: ↑ 186% C _{max} : ↑ 115% C _{min} : ↑ 323%	Vitekta koosmanustamisel maravirokiga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik. [§] Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, tõuseb maraviroki ekspositsioon oluliselt.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta ritonaviiriga võimendatud elvitegraviir
ANTATSIIDID		
Magneesiumi/alumiiniumi sisaldav antatsiidi suspensioon (20 ml üksikannus) Elvitegraviir (50 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir (antatsiidi suspensioon ± 4 tunni möödumisel elvitegraviiri manustamisest): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegraviir (koosmanustamine antatsiidiga): AUC: ↓ 45% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 41%	Elvitegraviiri plasmakontsentratsioonid on koos antatsiididega madalamad ja seda põhjustab lokaalne komplekseerumine seedetraktis, mitte muutused mao pH-s. Vitektat ja antatsiidi tuleb manustada vähemalt 4-tunnise vahega
TOIDULISANDID		
Multivitamiinlisandid	Koostoimeid elvitegraviiriga ei ole uuritud.	Et Vitekta ja multivitamiinlisandite koosmanustamisel ei saaks välistada elvitegraviiri kaitsvase komplekseerumise toimet, on soovitatav jätta Vitekta ja multivitamiinlisandite annustamise vaheline vähemalt 4 tundi.
NARKOOTILISED ANALGEETIKUMID		
Metadoon (80...120 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Metadoon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Vitekta koosmanustamisel metadooniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
Buprenorfiin/naloksoon (16/4 mg kuni 24/6 mg ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorfiin: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↑ 12% C _{min} : ↑ 66% Naloksoon: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Vitekta koosmanustamisel buprenorfiin/naloksooniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
INFЕКТИОНОВИДНІСТЬ РАВИМІД		
Seenevastased ained		
Ketokonasool (200 mg kaks korda ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67% ↑ Ketokonasool [§]	Vitekta manustamisel koos ketokonasooliga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik. [§] Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, tõuseb ketokonasooli ekspositsioon oluliselt.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta ritonaviiriga võimendatud elvitegraviir
HCV proteaasi inhibiitorid		
Telapreviir (750 mg kolm korda ööpäevas)/ Elvitegraviir (85 mg üks kord ööpäevas) Atasnaviir (300 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Telapreviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 40%* *võrreldes annusega atasnaviir/ritonaviir 300/100 mg pluss elvitegraviir 85 mg üks kord ööpäevas.	Vitekta manustamisel koos ritonaviiriga võimendatud atasnaviiri pluss telapreviiriga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
Antimükobakteriaalsed ravimid		
Rifabutiin (150 mg üks kord ülepäeviti) Elvitegraviir (300 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* Rifabutiin: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔**	Vitekta ja rifabutiini koosmanustamine ei ole soovitatav. Kui nende kombineerimine on vajalik, on rifabutiini soovitatav annus 150 mg üks kord nädalas kindlatel nädalapäevadel (nt esmaspäeval, kolmapäeval, reedel).
	25-O-desatsetüül-rifabutiin:§ AUC: ↑ 851%** C _{max} : ↑ 440%** C _{min} : ↑ 1836%* *võrreldes annusega elvitegraviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas. **võrreldes annusega rifabutiin 300 mg üks kord ööpäevas. Antimükobakteriaalne toime tõusis 50% võrra.	Vitekta manustamisel koos rifabutiini vähendatud annusega ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik. Rifabutiini annuse edasist vähendamist ei ole uuritud. Tuleb silmas pidada, et annus 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset plasmakontsentratsiooni, millega kaasneb risk resistentsusele rifamütsiini suhtes ja ravi ebaõnnestumise oht. §Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, tõuseb 25-O-desatsetüül-rifabutiini ekspositsioon oluliselt.
ANTIKOAGULANDID		
Varfariin	Koostoimeid elvitegraviiriga ei ole uuritud. Elvitegraviiriga koosmanustamine võib mõjutada varfariini sisaldust.	Vitektaga koosmanustamisel on soovitatav jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (INR). INRi jälgimist tuleb jätkata esimestel nädalatel pärast Vitekta-ravi lõpetamist.
H₂-RETSEPTORITE ANTAGONISTID		
Famotidiin (40 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Vitekta manustamisel koos famotidiiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta ritonaviiriga võimendatud elvitegraviir
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Rosuvastatiin (10 mg üksikannus) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rosuvastatiin: AUC: ↑ 38% C _{max} : ↑ 89% C _{min} : ↑ 43%	Vitekta manustamisel koos rosuvastatiiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
Atorvastatiin Fluvastatiin Pitavastatiin Pravastatiin	Koostoimeid elvitegraviiriga ei ole uuritud. Koosmanustamisel elvitegraviiriga OATP substraatide plasmakontsentratsioon eeldatavasti ei muutu. Koosmanustamisel OATP substraatide/inhibiitoritega elvitegraviiri plasmakontsentratsioon eeldatavasti ei muutu.	Vitekta manustamisel koos atorvastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini või pravastatiiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Norgestimaat (0,180/0,215 mg üks kord ööpäevas) Etinüülöstradiool (0,025 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas) ¹	Norgestimaat: AUC: ↑ 126% C _{max} : ↑ 108% C _{min} : ↑ 167% Etinüülöstradiool: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44% Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Vitekta ja hormonaalsete kontratseptiivide koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik. Hormonaalne kontratseptiiv peab sisaldama vähemalt 30 mikrogrammi etinüülöstradiooli ja norgestimaati (progestageenina) või patsiendid peavad kasutama alternatiivset usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Progesterooni oluliselt suurenenud plasmakontsentratsiooni pikaajalise toime kohta andmed puuduvad. Elvitegraviiri koosmanustamist suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, mis sisaldavad progestageene (v.a norgestimaat) ei ole uuritud ja tuleb seetõttu vältida.
PROTONIPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool (40 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (50 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Vitekta manustamisel koos omeprasooliga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.

¹ Selles uuringus kasutati fikseeritud annusega elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisproksiili kombineeritud tabletti.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Vitekta kasutamisel tuleb kasutada ka efektiivset kontratseptsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

Elvitegraviiri kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed ei näita elvitegraviiri otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Samas ei ületanud küülikutel hinnatud maksimaalsed ekspositsioonid terapeutiliselt saavutatud ekspositsioone (vt lõik 5.3).

Vitektat ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi elvitegraviiriga.

Imetamine

Ei ole teada, kas elvitegraviir/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et elvitegraviir eritub piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu ei tohi Vitektat kasutada rinnaga toitmise ajal.

HIV ülekandumise vältimiseks imikule ei soovitata HIV-infektsiooniga naistel üldreeglina mitte mingil tingimusel oma imikuid rinnaga toita.

Fertiilsus

Elvitegraviiri toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita elvitegraviiri kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Elvitegraviiri toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimete hinnang tugineb kontrollitud kliinilises uuringus (GS-US-183-0145) kogutud andmetel, kus 712-le HIV-1 infektsiooniga, varem retroviiruste vastast ravi saanud patsientidele manustati elvitegraviiri (n = 354) või raltegraviiri (n = 358), mõlemal juhul koos baasravi skeemiga, mis koosnes täisaktiivsest ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitorist ja teistest retroviiruste vastastest ravimitest. 712-st patsiendist 543 (269 elvitegraviir ja 274 raltegraviir) ja 439 (224 elvitegraviir ja 215 raltegraviir) raviti vastavalt vähemalt 48 ja 96 nädalat.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed elvitegraviiri kasutamisel olid kõhulahtisus (7,1%) ja iiveldus (4,0%) (vt tabel 3).

Kõrvaltoimete kooditabel

Tabelis 3 on organsüsteemide ja esinemissageduse järgi toodud kliinilistes uuringutes täheldatud elvitegraviiri kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) või aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 3. Kliinilise uuringu GS-US-183-0145 96-nädalasel kogemustel põhinevate elvitegraviiri kõrvaltoimete koondtabel

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	
Aeg-ajalt:	enesetapumõtted ja enesetapukatse (eelnevalt olemasoleva depressiooni või psühhiaatrilise haigusega patsientidel), depressioon, unetus
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Sage:	peavalu
Aeg-ajalt	pearinglus, paresteesia, unisus, maitsehäired
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Sage:	kõhuvalu, diarröa, oksendamine, iiveldus
Aeg-ajalt:	düspepsia, pingetunne kõhupiirkonnas, puhitus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Sage:	lööve
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Sage:	väsimus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviiruste vastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On teatatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieerunud ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Kõrvaltoimete esinemissagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Diarröa

Uuringus GS-US-183-0145 anti diarröast kui kõrvaltoimest teada 7,1%-l elvitegraviirirühma uuritavatest ja 5,3%-l raltegraviirirühma uuritavatest. Nendel uuritavatel oli diarröa raskusastmelt kerge kuni mõõdukas ja ei põhjustanud uuringuravimi manustamise katkestamist.

Lapsed

Ohutuse andmed lastel vanuses kuni 18 aastat puuduvad. Vittektat ei soovitata sellel rühmal kasutada (vt lõik 4.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse suhtes. Elvitegraviiri üleannustamise ravi hõlmab üldisi toetavaid meetmeid, sh patsiendi eluliste näitajate ja samuti kliinilise seisundi jälgimist.

Elvitegraviiri üleannustamisel puudub kindel antidoot. Kuna elvitegraviir on ulatuslikult seondunud plasmavalkudega, ei ole selle oluline eritumine hemo- või peritoneaaldialüüsi käigus tõenäoline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks; teised viirusevastased ained. ATC-kood: J05AX11.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Elvitegraviir on HIV-1 integraasi ahela ülekande inhibiitor (INSTI). Integraas on HIV-1 kodeeritud ensüüm, mis on vajalik viiruse replikatsiooniks. Integraasi inhibeerimine takistab HIV-1 DNA integreerumist peremehe genoomi, blokeerides HIV-1 proviiruse moodustumise ja viirusnakkuse leviku. Elvitegraviir ei inhibeeri inimese topoisomeraase I ja II.

Viirusevastane toime *in vitro*

Elvitegraviiri viirusevastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakkudes, monotsüütides/makrofaagides ja perifeerse vere lümfotsüütides ning 50% toimet avaldava kontsentratsiooni (EC₅₀) väärtused olid vahemikus 0,02...1,7 nM. Elvitegraviir näitas rakukultuuris viirusevastast toimet HIV-1 alatüüpidele A, B, C, D, E, F, G ja CR (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,1...1,3 nM) ning toimet HIV-2-le (EC₅₀ väärtus oli 0,53 nM). Elvitegraviiri *in vitro* viirusevastane toime ei näidanud antagonismi kombineerimisel nukleosiid/nukleotiid-pöördranskriptaasi inhibiitorite (NRTI), mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorite (NNRTI), proteaasi inhibiitorite (PI), integraasi ahela ülekande inhibiitorite, resistentsi-inhibiitorite ega CCR5 co-retseptori antagonistide klassi kuuluvate retroviiruste vastaste ravimitega.

Elvitegraviir ei pärssinud HBV ega HCV replikatsiooni *in vitro*.

Resistentsus

Rakukultuuris

Rakukultuuridest valiti HIV-1 isolaadid, mis olid viinenud tundlikkusega elvitegraviiri suhtes. Fenotüüpset resistentsust elvitegraviiri suhtes täheldati kõige sagedamini primaarsete integraasi asendustega T66I, E92Q ja Q148R. Lisaks sellele täheldati rakukultuuride valikus ka integraasi asendusi H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q ja R263K.

Ristresistentsus

Elvitegraviirile resistentsetel viirustel esineb erineval määral ristresistentsust integraasi ahela ülekande inhibiitor raltegraviirile sõltuvalt asenduste tüübist ja arvust. T66I/A asendustega viirused jäävad raltegraviirile vastuvõtlikuks, samas kui enamik teistest elvitegraviiriga seonduvatest asendustest on seotud vastuvõtlikkuse vähenemisega raltegraviirile. HIV-1 koos primaarsete raltegraviiriga seonduvate asendustega T66K, Q148H/K/R või N155H integraasis, v.a Y143C/R/H, on seotud vähenenud tundlikkusega elvitegraviiri suhtes.

Varem ravi saanud patsiendid

96 nädalat kestnud uuringus GS-US-183-0145 osalenud ebaõnnestunud ravitulemustega uuritavate HIV-1 isolaatide hindamisel täheldati 86-st kõrvaltatud ravieelsete ning elvitegraviiri ebaõnnestunud ravitulemustega isolaatide (23/351 elvitegraviiriga ravitud uuritavat, 6,6%) põhjal hinnatavate genotüüpsete andmetega osalevast 23-l ühe või enama primaarse elvitegraviiri resistentsusega seotud asenduste väljakujunemist. Sarnased raltegraviiri suhtes resistentsuse väljakujunemise määrad ilmned ka raltegraviiriga ravitud HIV-1-ga uuritavate puhul (26/351 raltegraviiriga ravitud uuritavat, 7,4%). Elvitegraviiriga ravitud uuritavate HIV-1 isolaatides kõige sagedamini tekkinud asendused olid T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) ja N155H (n = 5) integraasis. Asendustele välja kujunenud resistentsusega HIV-1 isolaatide fenotüüpsel analüüsimisel elvitegraviiriga ravitud uuritavatel tuvastati 14/20 (70%) vähenenud vastuvõtlikkus elvitegraviirile ja 12/20 (60%) vähenenud vastuvõtlikkus raltegraviirile.

Kliinilised kogemused

Varem ravi saanud HIV-1 infektsiooniga patsiendid

Elvitegraviiri efektiivsuse andmed tuginevad peamiselt varem ravi saanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel (n = 702) läbi viidud randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollrühmaga uuringu GS-US-183-0145 96. nädala analüüside andmetel.

Uuringus GS-US-183-0145 randomiseeriti patsiendid suhtes 1:1 saama kas elvitegraviiri (150 mg või 85 mg) üks kord ööpäevas või raltegraviiri 400 mg kaks korda ööpäevas, mõlemal juhul koos baasravi skeemiga, mis koosnes täisaktiivsest ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitorist (kas atasanaviir, darunaviir, fosamprenaviir, lopinaviir või tipranaviir) ja teisest preparaadist. Baasravi skeemi valikul tugines uurija genotüüpse/fenotüüpse resistentsuse testidele ning retroviiruste vastase ravi anamneesile. Randomiseerimise stratifitseerimisel lähtuti HIV-1 RNA taseme skriinimisest ($\leq 100\,000$ koopiat/ml või $> 100\,000$ koopiat/ml) ning teise preparaadi klassist (NRTI või teised klassid). Viroloogilist ravivastust hinnati mõlemas ravirühmas. Viroloogilise ravivastusena määratleti eristamatu viiruskoormuse (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) saavutamist.

Uuringu GS-US-183-0145 ravieelsed näitajad ja ravi tulemuste andmed 96. nädalal olid vastavalt ära toodud tabelites 4 ja 5.

Tabel 4. Uuringus GS-US-183-0145 osalenud retroviirusvastast ravivastust saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud uuringu osalejate demograafilised ja ravieelsed andmed

	Elvitegraviir + baasravi skeem n = 351	Raltegraviir + baasravi skeem n = 351
Demograafilised andmed		
Ea mediaan aastates (min...max)	44 (20...78)	45 (19...74)
Sugu		
Mehed	83,2%	80,9%
Naised	16,8%	19,1%
Etniline kuuluvus		
Valgenahalised	63,1%	64,4%
Mustanahalised/ afroameeriklased	35,6%	32,2%
Aasialased	2,6%	1,4%
Muu	1,7%	2,0%
Haiguse algnäitajad		
Algne plasma HIV-1 RNA mediaan (vahemik), log ₁₀ koopiat/ml	4,35 (1,69...6,63)	4,42 (1,69...6,10)
Uuringu osalejate osakaal, kelle viiruskoormus oli > 100 000 koopiat/ml	25,6	25,6
Algne CD4+rakkude arvu mediaan (vahemik), raku/mm ³	227,0 (2,0...1374,0)	215,0 (1,0...1497,0)
Uuringu osalejate osakaal, kelle CD4+ rakkude arv oli ≤ 200 rakku/mm ³	44,4	44,9
Ravieelne genotüüpse tundlikkuse skoor ^a		
0	1%	< 1%
1	14%	15%
2	81%	83%
3	3%	2%

a Genotüüpse tundlikkuse skoori arvutamisel summeeriti kõigi ravieelse baasravi skeemi ravimite vastuvõtlikkuse näitajad (1 = tundlik; 0 = vastuvõtlikkus vähenenud).

Tabel 5. Uuringu GS-US-183-0145 randomiseeritud ravi viroloogilised tulemusnäitajad 48. ja 96. nädalal (hetkeanalüüs)^a

	48. nädal		96. nädal	
	Elvitegraviir + baasravi skeem n = 351	Raltegraviir + baasravi skeem n = 351	Elvitegraviir + baasravi skeem n = 351	Raltegraviir + baasravi skeem n = 351
Ravi viroloogiline õnnestumine HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	60%	58%	52%	53%
Ravirühmade erinevus	2,2% (95% usaldusvahemik = -5,0%; 9,3%)		-0,5% (95% usaldusvahemik = -7,9%; 6,8%)	
Ravi viroloogiline ebaõnnestumine^b	33%	32%	36%	31%
48. või 96. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	7%	11%	12%	16%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^c	2%	5%	3%	7%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^d	4%	5%	8%	9%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	1%	1%	1%	1%

a 48. nädala andmete kogumise aeg jääb vahemikku 309...364 päeva (kaasaarvatud); 96. nädala andmete kogumise aeg jääb vahemikku 645...700 päeva (kaasaarvatud).

b Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. või 96. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; uuringus osalejad, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; uuringus osalejad, kelle viiruskoormus oli baasravi muutuse ajal ≥ 50 koopiat/ml; uuringus osalejad, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viiruskoormus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

c Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kuni andmete kogumise ajani, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

d Siia kuuluvad muuhulgas uuringus osalejad, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

Võrrelduna raltegraviiriga vastas elvitegraviir HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutamisel samaväärsuse kriteeriumile.

Uuringus osalejatest, kelle genotüüpse tundlikkuse skoor oli ≤ 1 , saavutas elvitegraviiri ja raltegraviiri ravirühmades 48. nädalal HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml vastavalt 76% ja 69%. Uuringus osalejatest, kelle genotüüpse tundlikkuse skoor oli > 1 , saavutas elvitegraviiri ja raltegraviiri ravirühmades 48. nädalal HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml vastavalt 57% ja 56%.

Uuringus GS-US-183-0145 oli CD4+ rakkude arvu keskmine tõus 96. nädalaks võrreldes ravieelsete näitajatega elvitegraviirravi saanud patsientidel 205 rakku/mm³ ja raltegraviirravi saanud patsientidel 198 rakku/mm³.

Uuringus GS-US-183-0145 näitasid koosmanustatud proteaasi inhibiitorite lõikes teostatud alarühmade analüüsid 48. ja 96. nädalaks nii elvitegraviiri kui raltegraviiri puhul sarnaseid ravi

viroloogilise õnnestumise määrasid (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) igas proteaasi inhibiitori alarühmas (tabel 6).

Tabel 6. Ravi viroloogiline õnnestumine uuringus GS-US-183-0145 koosmanustatud proteaasi inhibiitorite lõikes 48. ja 96. nädalal (hetkeanalüüs)

			Elvitegraviir versus raltegraviir
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml, n/N (%)	Elvitegraviir (N = 351)	Raltegraviir (N = 351)	Erinevus protsentides (95% usaldusvahemik) ^a
Ravi viroloogiline õnnestumine 48. nädalal			
Darunaviir/ritonaviir	126/202 (62,4%)	122/207 (58,9%)	3,4% (-6,0...12,9%)
Lopinaviir/ritonaviir	39/68 (57,4%)	37/68 (54,4%)	2,9% (-13,7...19,6%)
Atasanaviir/ritonaviir	34/61 (55,7%)	28/51 (54,9%)	0,8% (-17,7...19,3%)
Fosamprenaviir/ritonaviir	8/14 (57,1%)	10/18 (55,6%)	1,6% (-33,9...36,2%)
Tipranaviir/ritonaviir	3/6 (50,0%)	5/7 (71,4%)	-21,4% (-72,6...30,7%)
Ravi viroloogiline õnnestumine 96. nädalal			
Darunaviir/ritonaviir	105/202 (52,0%)	112/207 (54,1%)	-2,1% (-11,8...7,5%)
Lopinaviir/ritonaviir	36/68 (52,9%)	37/68 (54,4%)	-1,5% (-18,2...15,3%)
Atasanaviir/ritonaviir	33/61 (54,1%)	23/51 (45,1%)	9,0% (-9,5...27,5%)
Fosamprenaviir/ritonaviir	7/14 (50,0%)	11/18 (61,1%)	-11,1% (-45,7...23,4%)
Tipranaviir/ritonaviir	3/6 (50,0%)	3/7 (42,9%)	7,1% (-47,1...61,4%)

a Randomiseeritud ravirühmade vahelised erinevused proportsioonides ja 95% usaldusvahemikes põhinevad normaalaproximatsioonil.

Uuringu GS-US-183-0145 alarühmade analüüs sugas, lõikes (limiteeritud naiste väikese arvu tõttu) näitas, et viroloogilise õnnestumise määrad (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) olid naissoost uuringus osalejatel 48. ja 96. nädalal elvitegraviiri ravirühmas arvuliselt madalamad kui raltegraviiri ravirühmas. Elvitegraviiri ja raltegraviiri viroloogilise õnnestumise määrad 48. nädalal olid naissoost osalejatel vastavalt 47,5% (28/59) ja 62,7% (41/67) (erinevus: -12,3% [95% usaldusvahemik: -30,1% kuni 5,5%]) ja meessoost osalejatel vastavalt 62,3% (182/292) ja 56,3% (160/284) (erinevus: 5,3% [95% usaldusvahemik: -2,5% kuni 13,2%]). Elvitegraviiri ja raltegraviiri viroloogilise õnnestumise määrad 96. nädalal olid naissoost osalejatel vastavalt 39,0% (23/59) ja 52,2% (35/67) (erinevus: -8,4% [95% usaldusvahemik: -26,1% kuni 9,2%]) ja meessoost osalejatel vastavalt 55,1% (161/292) ja 53,2% (151/284) (erinevus: 1,5% [95% usaldusvahemik: -6,5% kuni 9,6%]).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada elvitegraviiriga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-1 infektsiooni ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Inimene

Pärast ritonaviiriga võimendatud elvitegraviiri suukaudset koos toiduga manustamist HIV-1 infektsiooniga patsientidele saavutati elvitegraviiri maksimaalsed plasmakontsentratsioonid 4 tundi pärast manustamist. Keskmised plasma tasakaalukontsentratsioonid C_{max} , AUC_{tau} ja C_{baas} (ingl *trough*) (keskmine ± standardhälve) HIV-1 infektsiooniga patsientidel pärast mitme elvitegraviiri pluss ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori (150 mg elvitegraviir koos darunaviiri või fosamprenaviiriga; 85 mg elvitegraviir koos atasanaviiri või lopinaviiriga) annuse manustamist olid elvitegraviiri puhul vastavalt $1,4 \pm 0,39$ mikrogrammi/ml, $18 \pm 6,8$ mikrogrammi•h/ml ja $0,38 \pm 0,22$ mikrogrammi/ml. Absoluutne suukaudne biosaadavus on välja selgitamata.

Kui võimendatud elvitegraviiri manustati fikseeritud annustega kombinatsioonis (150 mg elvitegraviir/150 mg kobitsistaat/200 mg emtritsitaabin/245 mg tenofoviirdisoproksiil) väikese

kalorsusega eine järel (~373 kcal, 20% rasva) või suure rasvasisaldusega eine järel (~800 kcal, 50% rasva), suurenes elvitegraviiri plasmakontsentratsioon paastutingimustega võrreldes. Elvitegraviiri C_{max} ja AUC_{tau} suurenesid väikese kalorsusega eine puhul vastavalt 22% ja 36% ning suure rasvasisaldusega eine puhul vastavalt 56% ja 91%.

Jaotumine

Elvitegraviiri seonduvus inimese plasmavalkudega on 98...99% ning seonduvus ei sõltu ravimi kontsentratsioonist vahemikus 1,0 ng/ml...1.6 mikrogrammi/ml. Keskmine plasma ja vere ravimikontsentratsioonide suhe oli 1,37.

Biotransformatsioon

Elvitegraviir metaboliseeritakse oksüdatiivselt CYP3A vahendusel (peamine tee) ning glükuroniseeritakse UGT1A1/3 ensüümide vahendusel (teisene tee).

Ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, suurendades seega oluliselt elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni. Kord ööpäevas manustatava ritonaviiri manustamine (20...200 mg) põhjustab korduva kord ööpäevas manustamise järgselt elvitegraviiri ekspositsiooni tõusu; elvitegraviiri ekspositsioon saavutab püsiväärtuse ritonaviiri ligikaudu 100 mg annuse juures. Ritonaviiri annuse edasised suurendamised ei vii elvitegraviiri ekspositsiooni edasise tõusuni. Vitecta on ette nähtud manustamiseks ainult koos ritonaviiriga (võimendajana).

Võimendamata elvitegraviiri püsikontsentratsiooni (AUC_{tau}) mediaan on pärast mitme annuse manustamist ~ 20% madalam kui üksikannuse puhul, viidates metabolismi mõningasele autoinduktsioonile. Pärast ritonaviiriga (100 mg) võimendatud manustamist täheldati elvitegraviiri metabolismi inhibeerimist (neto) koos süsteemse ekspositsiooni olulise tõusuga (AUC 20 korda suurem), kõrget minimaalset kontsentratsiooni ning pikemat poolväärtusaja mediaani (9,5 versus 3,5 tundi).

Ritonaviiriga võimendatud [^{14}C]elvitegraviiri üksikannuse suukaudse manustamise järel oli elvitegraviir plasmas peamine isotoopühend, moodustades 32 ja 48 tunni möödumisel ringlevast radioaktiivsusest vastavalt ~94% ja 61%. Aromaatse ja alifaatse hüdroksülatiooni ja glükuronidatsiooni tulemusel tekkinud metaboliite leidub väga väikestes kontsentratsioonides ning need ei panusta elvitegraviiri viirusevastasesse aktiivsusse.

Eritumine

Pärast ritonaviiriga võimendatud [^{14}C]elvitegraviiri suukaudset manustamist eritus 94,8% annusest väljaheitega, kooskõlas elvitegraviiri hepatobiliaarse eritumisega; 6,7% manustatud annusest eritus uriiniga (metaboliitidenä). Ritonaviiriga võimendatud elvitegraviiri keskmine lõplik plasma poolväärtusaja mediaan on ligikaudu 8,7...13,7 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Elvitegraviiri plasmaekspositsioonid on mittelineaarsed ning mitte täielikult annusega proportsionaalsed, tõenäoliselt piiratud lahustuvusega imendumise tõttu.

Eakad

Fakal (vanemad kui 65 aastat) ei ole elvitegraviiri farmakokineetikat põhjalikult uuritud.

Sugu

Võimendatud elvitegraviiri farmakokineetikas ei ole täheldatud soost tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Etniline kuuluvus

Võimendatud elvitegraviiri farmakokineetikas ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi etnilisest kuuluvusest tingitud erinevusi.

Lapsed

Lastel ei ole elvitegraviiri farmakokineetikat uuritud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Teostati uuring kobitsistadiga võimendatud elvitegraviiri farmakokineetika uurimiseks HIV-1 infektsioonita patsientidel, kellel oli raske neerufunktsiooni kahjustus (hinnanguline kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min). Raske neerufunktsiooni kahjustusega ja tervete patsientide võrdluses ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi elvitegraviiri farmakokineetikas. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Elvitegraviir metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksas. Teostati uuring võimendatud elvitegraviiri farmakokineetika uurimiseks mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass B) HIV-1 infektsioonita patsientidel. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega ja tervete isikute võrdluses ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi elvitegraviiri farmakokineetikas. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik. Raske maksafunktsiooni kahjustuse (Child-Pugh klass C) mõju elvitegraviiri farmakokineetika ei ole uuritud.

Kaasuv B- või C-hepatiidi viirusinfektsioon

Populatsiooni farmakokineetilisest analüüsist (n = 56) pärinevad piiratud andmed näitasid, et kaasuv B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viirusinfektsioon ei oma võimendatud elvitegraviiri kontsentratsioonile kliiniliselt olulist toimet.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottide ja küülikutega läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes testitud elvitegraviiri maksimaalsed annused vastasid ekspositsioonidele, mis olid inimeste ravianalüüsist vastavalt ligikaudu 29 ja 0,2 korda suuremad.

Elvitegraviir andis kuni 2000 mg/kg annuste puhul nii *in vitro* bakteriaalses mutageensustestis (Ames'i test) kui *in vivo* roti mikrotoomade uuringus negatiivse tulemuse. *In vitro* kromosoomaberratsioonide testis andis elvitegraviir metaboolsel aktiveerimisel negatiivse tulemuse; aktiveerimiseta oli tulemus ebaselge.

Elvitegraviiriga teostatud pikajaliste suukaudsete kartsinogeensuse uuringutes hiirte ja rottidega kartsinogeenset potentsiaali ei täheldatud.

Elvitegraviiri toimeained ei ole keskkonnas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

naatriumkroskarmelloos
naatriumkroskarmelloos
laktoosmonohüdraat
magneesiumstearaat
mikrokristalliline tselluloos
naatriumlaurylsulfaat

Tableti õhuke polümeerikate
indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)
makrogool 3350 (E1521)
polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud) (E1203)
talk (E553B)
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud lastekindla korkiga ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendi suurus: 1 pudel, mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/883/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. november 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vitekta 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg elvitegraviiri.

Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks tablett sisaldab 10,9 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Rohelised kolmnurgakujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 10,9 mm x 10,5 mm, mille ühele küljele on märgitud "GSI" ja teisele number "150".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vitekta manustamine koos ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori ja teiste retroviiruste vastaste ainetega on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse 1. tüübi viiruse (HIV-1) raviks täiskasvanutel, kes on nakatunud HIV-1-ga ilma teadaolevate elvitegraviiri resistentide seotud mutatsioonideta (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Vitekta tuleb manustada koos ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Tuleb tutvuda koosmanustatava ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Vitekta soovitatav annus on üks 85 mg tablett või üks 150 mg tablett võetuna suukaudselt üks kord ööpäevas koos toiduga. Vitekta annuse valik sõltub koosmanustatavast proteaasi inhibiitorist (vt tabel 1 ja lõigud 4.4 ja 4.5). 85 mg tableti kasutamisel tutvuge palun Vitekta 85 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttega.

Vitekta tuleb manustada üks kord ööpäevas järgmiselt.

- Kas samaaegselt koos üks kord ööpäevas manustatava ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoriga
- Või koos kaks korda ööpäevas manustatava ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori esimese annusega.

Tabel 1: Soovitavad annustamisskeemid

Vitekta annus	Koosmanustatud ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori annus
85 mg kord ööpäevas	Atasanaviir 300 mg ja ritonaviir 100 mg kord ööpäevas
	Lopinaviir 400 mg ja ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas
150 mg kord ööpäevas	Darunaviir 600 mg ja ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas
	Fosamprenaviir 700 mg ja ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas

Puuduvad andmed, mis soovitsid Vitekta kasutamist teiste annustamissageduste või HIV-1 proteaasi inhibiitoritega kui need, mis on toodud tabelis 1.

Vahele jäänud annus

Juhul kui patsient jätab ühe Vitekta annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 18 tundi, peab ta võimalikult ruttu võtma Vitekta koos toiduga ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui Vitekta võtmise tavapärasest ajast on möödunud rohkem kui 18 tundi ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 1 tund pärast Vitekta võtmist, tuleb võtta veel üks tablett.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Puuduvad andmed, mille põhjal anda annustamissoovitusi üle 65-aastastele patsientidele (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge (Child-Pugh klass A) või mõelduka (Child-Pugh klass B) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja Vitekta annust korrigeerida. Elvitegraviiri ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Elvitegraviiri ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.1). Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Vitekta tuleb manustada suukaudselt üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2). Õhukese polümeerikattega tabletti ei tohi närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Koosmanustamine koos järgmiste ravimitega, kuna see võib põhjustada viroloogilise vastuse kadumist ning võimaliku resistentsuse välja kujunemist (vt lõik 4.5).

- Krambivastased ravimid: karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin
- Mükobakterite vastased ravimid: rifampitsiin
- Taimsed preparaadid: naistepuna (*Hypericum perforatum*)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Vitekta kasutamine HIV-1 proteaasi inhibiitoritega või annustamissagedustel, mida ei ole toodud tabelis 1, võib anda tulemuseks ebapiisavad või liiga kõrged elvitegraviiri ja/või koosmanustatud ravimite plasmakontsentratsioonid.

Resistentsus

Elvitegraviirile resistentsetel viirustel esineb enamjuhtudel ristresistentsust integraasi ahela ülekandmise inhibiitori raltegraviiriga (vt lõik 5.1).

Elvitegraviiril on suhteliselt madal geneetilise resistentsuse barjäär. Seetõttu tuleb Vitekta viroloogilise ravivastuse puudumise ning resistentsuse väljakujunemise minimeerimiseks manustada igal võimalusel täisaktiivse, ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori ja teise täisaktiivse, retroviiruste vastase ravimiga (vt lõik 5.1).

Koosmanustamine teiste ravimitega

Elvitegraviir metaboliseerub peamiselt CYP3A vahendusel. Vitekta ja tugevate CYP3A indutseerijate (sh näistepuna [*Hypericum perforatum*], rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Vitekta koosmanustamine mõõdukate CYP3A indutseerijatega (sh, kuid mitte ainult, efaviirens ja bosentaan) ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kuna Vitekta tuleb manustada koos ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoritega, peavad ravimi määravad tutvuma koosmanustatava proteaasi inhibiitori ja ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega, kus on toodud vastunäidustatud ravimite loend ja muud olulised ravimite koostoimed, mis võivad põhjustada eluohtlikke kõrvaltoimeid või mille tulemusel võib ravitoime kaduda ja välja kujuneda resistentsus.

Atasanaviir/ritonaviir ja lopinaviir/ritonaviir suurendavad märkimisväärselt elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5). Kasutamisel koos atasanaviiri/ritonaviiri ja lopinaviiri/ritonaviiriga tuleb Vitekta annust vähendada 150 mg-lt ööpäevas 85 mg-le ööpäevas (vt lõik 4.2). Palun vt Vitekta 85 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Vitekta ja seonduvate toimeainete koosmanustamine. Vitekta tuleb kasutada koos ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoriga. Vitekta ei tohi kasutada proteaasi inhibiitoriga, mille võimendamiseks on kasutatud teisi preparaate, kuna selliste kombinatsioonide annustamissoovitusi ei ole veel välja selgitatud. Elvitegraviiri võimendamine mitte ritonaviiri, vaid teise preparaadiga, võib põhjustada elvitegraviiri ja/või proteaasi inhibiitori plasmakontsentratsioonide langust suboptimaalsele tasemele, mille tulemusel võib ravitoime kaduda ja välja kujuneda resistentsus.

Vitekta ei tohi kasutada koos elvitegraviiri sisaldavate ravimitega ega muude farmakokineetiliste võimendajatega kui ritonaviir.

Rasestumisest hoidumine

Rasestuda võivas eas naispatsiendid peavad kasutama kas hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, mis sisaldavad vähemalt 30 mikrogrammi etinüülöstradiooli ja norgestimaati (progestageenina) või alternatiivset usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Elvitegraviiri koosmanustamist suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, mis sisaldavad progestageene (v.a norgestimaat) ei ole uuritud ja tuleb seetõttu vältida.

Östrogeene hormoonasendusravina kasutavaid patsiente tuleb kliiniliselt hoolikalt jälgida östrogeenidefitsiidi nähtude suhtes (vt lõik 4.5).

Oportunistlikud infektsioonid

Vitektat või ükskõik millist teist retroviiruste vastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tüsistused ning seetõttu peavad nad jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

Kaasuva B- või C-viirushepatiidi HIV patsiendid

Retroviiruste vastast ravi saanud kroonilise B- või C-hepatiidi patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks.

Kaasuva B-hepatiidi viirusinfektsiooniga (HBV) patsientide puhul peavad arstid HIV-infektsiooni optimaalseks kontrollimiseks jälgima ajakohaseid HIV-ravi juhiseid.

Maksahaigused

Elvitegraviiri ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass C). Kerge (Child-Pugh klass A) või mõõduka (Child-Pugh klass B) maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid ei vaja Vitekta annuse korrigeerimist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga, patsientidel esineb retroviiruste vastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kahjustusi ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastase raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviiruste vastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviiruste vastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kübar osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskasvused.

Abiained

Vitekta sisaldab laktoosi. Seetõttu ei tohiks seda ravimit kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Koostoimed CYP3A indutseerijatega

Elvitegraviir metaboliseerub peamiselt CYP3A vahendusel (vt lõik 5.2). Ravimid, mis on tugevad (põhjustavad substraadi kliirensi > 5-kordset suurenemist) või mõõdukad (põhjustavad substraadi kliirensi 2-5-kordset suurenemist) CYP3A indutseerijad, vähendavad eeldatavasti elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

Vitekta koosmanustamine ravimitega, mis on tugevad CYP3A indutseerijad, on vastunäidustatud, sest elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni eeldatav vähenemine võib viia ravitoime kadumiseni ja resistentsuse välja kujunemiseni elvitegraviirile (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Vitekta koosmanustamine ravimitega, mis on mõõdukad CYP3A indutseerijad (sh, kuid mitte ainult, efaviirens ja bosentaan), ei ole soovitatav, sest elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni eeldatav vähenemine võib viia ravitoime kadumiseni ja resistentsuse välja kujunemiseni elvitegraviirile (vt lõik 4.4).

Koostoimed, mille puhul tuleb Vitekta annust kohandada

Elvitegraviir metaboliseeritakse oksüdatiivselt CYP3A vahendusel (peamine tee) ning glükuroniseeritakse UGT1A1/3 ensüümide vahendusel (teine tee). Vitekta koosmanustamine ravimitega, mis on tugevad UGT1A1/3 inhibiitorid, võib viia elvitegraviiri plasmakontsentratsioonide tõusuni, mille tõttu võib vajalikuks osutuda annuse kohandamine. Nt, atasanaviir/ritonaviir ja lopinaviir/ritonaviir (tugevad UGT1A1/3 inhibiitorid) suurendavad märkimisväärselt elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni (vt tabel 2). Sellest lähtuvalt tuleb kasutamisel koos atasanaviiri/ritonaviiri ja lopinaviiri/ritonaviiriga Vitekta annust vähendada 50 mg-lt ööpäevas 85 mg-le ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Palun vt Vitekta 85 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Muud koostoimed

Elvitegraviir on mõõdukas indutseerija ja võib potentsiaalselt indutseerida CYP2C9-d ja/või indutseeritavaid UGT-ensüüme. Elvitegraviir võib seega vähendada CYP2C9 substraatide (nt varfariin) või UGT substraatide (nt etinüülöstradiol) plasmakontsentratsioone. Lisaks sellele on *in vitro* uuringud näidanud, et elvitegraviir on nõrk kuni mõõdukas CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A ensüümide indutseerija. Elvitegraviir võib potentsiaalselt olla ka nõrk kuni mõõdukas CYP2B6 ja CYP2C8 ensüümide indutseerija, kuna neid ensüüme reguleeritakse sarnaselt CYP2C9 ja CYP3A-le. Siiski, kliinilised andmed on näidanud, et metadooni (mis metaboliseerub peamiselt CYP2B6 ja CYP2C19 vahendusel) ekspositsioonis ei toimu pärast võimendatud elvitegraviiriga manustamist võrreldes metadooni üksimanustamisega kliiniliselt olulisi muutusi (vt tabel 2). Elvitegraviir on *in vitro* OATP1B1 ja OATP1B3 substraat ja OATP1B3 inhibiitor. Nende koostoimete asjakohasus *in vivo* on välja selgitamata.

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud elvitegraviiri koostoimed võimalike koosmanustatavate ravimitega (tõus on näidatud kui “↑”, langus kui “↓”, muutusteta kui “↔”). Kirjeldatud koostoimed põhinevad ka ravimi koostoimeuuringutel või eeldatavast koostoime suurusjärgust ja tõsiste kõrvaltoimete potentsiaalset või ravitoime kadumisest lähtuvalt prognoositud koostoimetel.

Koostoimete uurimisel kasutati Vitekta toime kindlaks määramisel võimendatud elvitegraviiri farmakokineetika (kasutades farmakokineetilise toime võimendajana kas ritonaviiri või kobitsistaati) võrdlemist koosmanustatava ravimi puudumisel ja olemasolul. Koostoimeid võimendamata elvitegraviiriga ei uuritud. Välja arvatud tabelis 2 märgitud erandid, oli võimendatud elvitegraviiri või koosmanustatud ravimi annus nii eraldi- kui koosmanustamisel sama. Tabelis 2 toodud proteaasi inhibiitorite farmakokineetilisi parameetreid hinnati ritonaviiri olemasolul.

Kuigi ravimi ja elvitegraviiri vahel ei pruugi esineda ei tegelikke ega prognoositud koostoimeid, võib esineda koostoimeid ravimi ja ritonaviiri ja/või elvitegraviiriga koosmanustatud proteaasi inhibiitori vahel. Ravimi määraja peab alati tutvuma ritonaviiri või proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Tabel 2: Koostoimed elvitegraviiri ja teiste ravimite vahel

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta ritonaviiriga võimendatud elvitegraviir
RETROVIIRUSTE VASTASED RAVIMID		
HIV proteaasi inhibiitorid		
Atasanaviir (300 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (200 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Atasanaviir/ritonaviir suurendab oluliselt elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni. Elvitegraviir: AUC: ↑ 100% C _{max} : ↑ 85% C _{min} : ↑ 188% Atasanaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35%	Kasutamisel atasanaviiriga peab Vitekta annus olema 85 mg üks kord ööpäevas. Kasutamisel Vitekta on atasanaviiri soovituslik annus 300 mg koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. Koosmanustamisel atasanaviiri teiste annustega ei saa andmete puudumise tõttu annustamissoovitusi anda (vt lõik 4.2).
Atasanaviir (300 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (85 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↑ 38%* Atasanaviir: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** * võrreldes annusega elvitegraviir/ritonaviir 150/100 mg üks kord ööpäevas. ** võrreldes annusega atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas.	
Darunaviir (600 mg kaks kord ööpäevas) Elvitegraviir (125 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg kaks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17%	Kasutamisel darunaviiriga peab Vitekta annus olema 150 mg üks kord ööpäevas. Koosmanustamiseks darunaviiri teiste annustega ei saa andmete puudumise tõttu annustamissoovitusi anda (vt lõik 4.2).
Fosamprenaviir (700 mg kaks kord ööpäevas) Elvitegraviir (125 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg kaks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Kasutamisel fosamprenaviiriga peab Vitekta annus olema 150 mg üks kord ööpäevas. Koosmanustamiseks fosamprenaviiri teiste annustega ei saa andmete puudumise tõttu annustamissoovitusi anda (vt lõik 4.2).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta ritonaviiriga võimendatud elvitegraviir
Lopinaviir/ritonaviir (400/100 mg kaks kord ööpäevas) Elvitegraviir (125 mg üks kord ööpäevas)	Lopinaviir/ritonaviir suurendab oluliselt elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni. Elvitegraviir: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 52% C _{min} : ↑ 138% Lopinaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8%	Kasutamisel lopinaviir/ritonaviiriga peab Vitekta annus olema 85 mg üks kord ööpäevas. Koosmanustamiseks lopinaviiri/ritonaviiri teiste annustega ei saa andmete puudumise tõttu annustamissoovitusi anda (vt lõik 4.2)
Tipranaviir (500 mg kaks kord ööpäevas) Elvitegraviir (200 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (200 mg kaks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tipranaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11%	Ebapiisavate kliiniliste andmete tõttu ei ole elvitegraviiri manustamine koos tipranaviiriga soovitatav (vt lõik 4.2).
Nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid		
Didanosiin (400 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (200 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Didanosiin: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 16%	Kuna didanosiooni manustatakse tühja kõhuga, tuleb didanosiooni manustada vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast Vitekta (mida manustatakse koos toiduga). Soovitatav on kliiniline jälgimine.
Zidovudiin (300 mg kaks korda ööpäevas) Elvitegraviir (200 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zidovudiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vitekta manustamisel koos zidovudiiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
Stavudiin (40 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (200 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Stavudiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vitekta manustamisel koos stavudiiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
Abakaviir (600 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (200 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abakaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vitekta manustamisel koos abakaviiriga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta ritonaviiriga võimendatud elvitegraviir
Tenofoviirdisoproksiilfumaraat (300 mg üks kord ööpäevas) Emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (500 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Vitekta manustamisel koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi või emtritsitabiiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
Mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid		
Efaviirens	Koostoimeid elvitegraviiriga ei ole uuritud. Efaviirensi ja elvitegraviiri koosmanustamisel elvitegraviiri plasmakontsentratsioonid eeldatavasti vähenevad, mille tulemusel võib ravitoime kaduda ja välja kujuneda resistentsus.	Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Etraviriin (200 mg kaks kord ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Etraviriin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Vitekta manustamisel koos etraviriiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
Nevirapiin	Koostoimeid elvitegraviiriga ei ole uuritud. Nevirapiini ja elvitegraviiri koosmanustamisel elvitegraviiri plasmakontsentratsioonid eeldatavasti vähenevad, mille tulemusel võib ravitoime kaduda ja välja kujuneda resistentsus.	Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Rilpiviriin	Koostoimeid elvitegraviiriga ei ole uuritud.	Elvitegraviiri ja rilpiviriini koosmanustamisel elvitegraviiri plasmakontsentratsioonid eeldatavasti ei muutu, seetõttu ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
CCR5 antagonistid		
Maravirok (150 mg kaks kord ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Maravirok: [§] AUC: ↑ 186% C _{max} : ↑ 115% C _{min} : ↑ 323%	Vitekta koosmanustamisel maravirokiga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik. [§] Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, tõuseb maraviroki ekspositsioon oluliselt.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta ritonaviiriga võimendatud elvitegraviir
ANTATSIIDID		
Magneesiumi/alumiiniumi sisaldav antatsiidi suspensioon (20 ml üksikannus) Elvitegraviir (50 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir (antatsiidi suspensioon ± 4 tunni möödumisel elvitegraviiri manustamisest): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegraviir (koosmanustamine antatsiidiga): AUC: ↓ 45% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 41%	Elvitegraviiri plasmakontsentratsioonid on koos antatsiididega madalamad ja seda põhjustab lokaalne komplekseerumine seedetraktis, mitte muutused mao pH-s. Vitektat ja antatsiidi tuleb manustada vähemalt 4-tunnise vahega
TOIDULISANDID		
Multivitamiinlisandid	Koostoimeid elvitegraviiriga ei ole uuritud.	Et Vitekta ja multivitamiinlisandite koosmanustamisel ei saaks vältida elvitegraviiri kaotamise komplekseerumise toimet, on soovitatav jätta Vitekta ja multivitamiinlisandite annustamise vaheline vähemalt 4 tundi.
NARKOOTILISED ANALGEETIKUMID		
Metadoon (80...120 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Metadoon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Vitekta koosmanustamisel metadooniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
Buprenorfiin/naloksoon (16/4 mg kuni 24/6 mg ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorfiin: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↑ 12% C _{min} : ↑ 66% Naloksoon: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Vitekta koosmanustamisel buprenorfiin/naloksooniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
INFЕКТИОНОВИВАСТАСЕД РАВИМІД		
Seenevastased ained		
Ketokonasool (200 mg kaks korda ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67% ↑ Ketokonasool [§]	Vitekta manustamisel koos ketokonasooliga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik. [§] Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, tõuseb ketokonasooli ekspositsioon oluliselt.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta ritonaviiriga võimendatud elvitegraviir
Antimükobakteriaalsed ravimid		
Rifabutiin (150 mg üks kord ülepäeviti) Elvitegraviir (300 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* Rifabutiin: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔**	Vitekta ja rifabutiini koosmanustamine ei ole soovitatav. Kui nende kombineerimine on vajalik, on rifabutiini soovitatav annus 150 mg 3 korda nädalas kindlatel nädalapäevadel (nt esmaspäeval, kolmapäeval, reedel). Vitekta manustamisel koos rifabutiini vähendatud annusega ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
	25-O-desatsetüül-rifabutiin: [§] AUC: ↑ 851%** C _{max} : ↑ 440%** C _{min} : ↑ 1836%** * võrreldes annusega elvitegraviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas. ** võrreldes annusega rifabutiin 300 mg üks kord ööpäevas. Antimükobakteriaalne toime tõusis 50% võrra.	Rifabutiini annuse edasise vähendamist ei ole uuritud. Tuleb silmas pidada, et annuse 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset plasmakontsentratsiooni, millega kaasneb risk resistentsusele rifamütsiini suhtes ja ravi efektiivsustumise oht. Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, tõuseb 25-O-desatsetüül-rifabutiini ekspositsioon oluliselt.
ANTIKOAGULANDID		
Varfariin	Koostoimeid elvitegraviiriga ei ole uuritud. Elvitegraviiriga koosmanustamine võib mõjutada varfariini sisaldust.	Vitektaga koosmanustamisel on soovitatav jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (INR). INRi jälgimist tuleb jätkata esimestel nädalatel pärast Vitekta-ravi lõpetamist.
H₂-RETSEPTORITE ANTAGONISTID		
Famotidiin (40 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Vitekta manustamisel koos famotidiiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Rosuvastatiin (10 mg üksikannus) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rosuvastatiin: AUC: ↑ 38% C _{max} : ↑ 89% C _{min} : ↑ 43%	Vitekta manustamisel koos rosuvastatiiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus koosmanustamise kohta ritonaviiriga võimendatud elvitegraviir
Atorvastatiin Fluvastatiin Pitavastatiin Pravastatiin	Koostoimeid elvitegraviiriga ei ole uuritud. Koosmanustamisel elvitegraviiriga OATP substraatide plasmakontsentratsioon eeldatavasti ei muutu. Koosmanustamisel OATP substraatide/inhibiitoritega elvitegraviiri plasmakontsentratsioon eeldatavasti ei muutu.	Vitekta manustamisel koos atorvastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini või pravastatiiniga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Norgestimaat (0,180/0,215 mg üks kord ööpäevas) Etinüülöstradiool (0,025 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) Kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas) ¹	Norgestimaat: AUC: ↑ 126% C _{max} : ↑ 108% C _{min} : ↑ 167% Etinüülöstradiool: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44% Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Vitekta ja hormonaalse kontratseptiivide koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik. Hormonaalne kontratseptiiv peab sisaldama vähemalt 30 mikrogrammi etinüülöstradiooli ja norgestimaati (norgestageenina) või patsiendid peavad kasutama alternatiivset rasaldusväärsset rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Progesterooni oluliselt suurenenud plasmakontsentratsiooni pikaajalise toime kohta andmed puuduvad. Elvitegraviiri koosmanustamist suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, mis sisaldavad progestageene (v.a norgestimaat) ei ole uuritud ja tuleb seetõttu vältida.
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool (40 mg üks kord ööpäevas) Elvitegraviir (50 mg üks kord ööpäevas) Ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Vitekta manustamisel koos omeprasooliga ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.

¹ Selles uuringis kasutati fikseeritud annusega elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombineeritud tabletti.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Fertilsus

Vitekta kasutamisel tuleb kasutada ka efektiivset kontratseptsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

Elvitegraviiri kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed ei näita elvitegraviiri otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Samas ei ületanud küülikutel hinnatud maksimaalsed ekspositsioonid terapeutiliselt saavutatud ekspositsioone (vt lõik 5.3).

Vitektat ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi elvitegraviiriga.

Imetamine

Ei ole teada, kas elvitegraviir/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et elvitegraviir eritub piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu ei tohi Vitekta kasutada rinnaga toitmise ajal.

HIV ülekandumise vältimiseks imikule ei soovitata HIV-infektsiooniga naistel üldreeglina mitte mingil tingimusel oma imikuid rinnaga toita.

Fertiilsus

Elvitegraviiri toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita elvitegraviiri kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Elvitegraviiri toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuritud läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimete hinnang tugineb kontrollitud kliinilises uuringus (GS-US-183-0145) kogutud andmetel, kus 712-le HIV-1 infektsiooniga, varem retroviiruste vastast ravi saanud patsientidele manustati elvitegraviiri (n = 354) või raltegraviiri (n = 358), mõlemal juhul koos baasravi skeemiga, mis koosnes täisaktiivsest ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitorist ja teistest retroviiruste vastastest ravimitest. 712-st patsiendist 543 (269 elvitegraviir ja 274 raltegraviir) ja 439 (224 elvitegraviir ja 215 raltegraviir) raviti vastavalt vähemalt 48 ja 96 nädala

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed elvitegraviiri kasutamisel olid kõhulahtisus (7,1%) ja iiveldus (4,0%) (vt tabel 3).

Kõrvaltoimete koondtabel

Tabelis 3 on organsüsteemide ja esinemissageduse järgi toodud kliinilistes uuringutes täheldatud elvitegraviiri kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) või aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 3. Kliinilises uuringus GS-US-183-0145 96-nädalasel kogemustel põhinevate elvitegraviiri kõrvaltoimete koondtabel

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	
Aeg-ajalt:	enesetapumõtted ja enesetapukatse (eelnevalt olemasoleva depressiooni või psühhiaatrilise haigusega patsientidel), depressioon, unetus
<i>Veresüsteemi häired:</i>	
Sage:	peavalu
Aeg-ajalt:	pearinglus, paresteesia, unisus, maitsehäired
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Sage:	kõhuvalu, diarröa, oksendamine, iiveldus
Aeg-ajalt:	düspepsia, pingetunne kõhupiirkonnas, puhitus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Sage:	lööve
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Sage:	väsimus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviiruste vastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Kõrvaltoimete esinemissagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Diarröa

Uuringus GS-US-183-0145 anti diarröast kui kõrvaltoimest teada 7,1%-l elvitegraviirirühma uuritavatest ja 5,3%-l raltegraviirirühma uuritavatest. Nendel uuritavatel oli diarröa raskusastmelt kerge kuni mõõdukas ja ei põhjustanud uuringuravimi manustamise katkestamist.

Lapsed

Ohutuse andmed lastel vanuses kuni 18 aastat puuduvad. Vitektat ei soovitata sellel rühmal kasutada (vt lõik 4.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse suhtes. Elvitegraviiri üleannustamise ravi hõlmab üldisi toetavaid meetmeid, sh patsiendi eluliste näitajate ja samuti kliinilise seisundi jälgimist.

Elvitegraviiri üleannustamisest puudub kindel antidoot. Kuna elvitegraviir on ulatuslikult seondunud plasmavalkudega, ei ole selle oluline eritumine hemo- või peritoneaaldialüüsi käigus tõenäoline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks; teised viirusevastased ained. ATC-kood: J05AX11.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Elvitegraviir on HIV-1 integraasi ahela ülekande inhibiitor (INSTI). Integraas on HIV-1 kodeeritud ensüüm, mis on vajalik viiruse replikatsiooniks. Integraasi inhibeerimine takistab HIV-1 DNA integreerumist peremehe genoomi, blokeerides HIV-1 proviiruse moodustumise ja viirusnakkuse leviku. Elvitegraviir ei inhibeerin inimese topoisomeraase I ja II.

Viirusevastane toime *in vitro*

Elvitegraviiri viirusevastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakkudes, monotsüütides/makrofaagides ja perifeerse vere lümfotsüütides ning

50% toimet avaldava kontsentratsiooni (EC_{50}) väärtused olid vahemikus 0,02...1,7 nM. Elvitegraviir näitas rakukultuuris viirusevastast toimet HIV-1 alatüüpidele A, B, C, D, E, F, G ja O (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,1...1,3 nM) ning toimet HIV-2-le (EC_{50} väärtus oli 0,53 nM). Elvitegraviiri *in vitro* viirusevastane toime ei näidanud antagonismi kombineerimisel nukleosiid/nukleotiid-pöördraskriptiini inhibiitorite (NRTI), mittenukleosiid-pöördraskriptiini inhibiitorite (NNRTI), proteaasi inhibiitorite (PI), integraasi ahela ülekande inhibiitorite, fusiooniinhibiitorite ega CCR5 co-retseptori antagonistide klassi kuuluvate retroviiruste vastaste ravimitega.

Elvitegraviir ei pärssinud HBV ega HCV replikatsiooni *in vitro*.

Resistentsus

Rakukultuuris

Rakukultuuridest valiti HIV-1 isolaadid, mis olid vähenenud tundlikkusega elvitegraviiri suhtes. Fenotüüpset resistentsust elvitegraviiri suhtes täheldati kõige sagedamini primaarsete integraasi asendustega T66I, E92Q ja Q148R. Lisaks sellele täheldati rakukultuuride valikus ka integraasi asendusi H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q ja R263K.

Ristresistentsus

Elvitegraviirile resistentsel viirustel esineb erineval määral ristresistentsust integraasi ahela ülekande inhibiitor raltegraviirile, sõltuvalt asenduste tüübist ja arvust. T66I/A asendustega viirused jäävad raltegraviirile vastuvõtlikuks, samas kui enamik teistest elvitegraviiriga seonduvatest asendustest on seotud vastuvõtlikkuse vähenemisega raltegraviirile. HIV-1 koos primaarsete raltegraviiriga seonduvate asendustega T66K, Q148H/K/R või N155H integraasis, vti N143C/R/H, on seotud vähenenud tundlikkusega elvitegraviiri suhtes.

Varem ravi saanud patsiendid

96 nädalat kestnud uuringus GS-US-183-0145 osalenud ebaõnnestunud ravitulemustega uuritavate HIV-1 isolaatide hindamisel täheldati 86-st kõrvutatud ravieelsete ning elvitegraviiri ebaõnnestunud ravitulemustega isolaatide (23/351 elvitegraviiriga ravitud uuritavat, 6,6%) põhjal hinnatavate genotüüpsete andmetega osalejast 23-l ühe või enama primaarse elvitegraviiri resistentsusega seotud asenduste väljakujunemist. Sarnased raltegraviiri suhtes resistentsuse väljakujunemise määrad ilmnesisid ka raltegraviiriga ravitud HIV-1 ga uuritavate puhul (26/351 raltegraviiriga ravitud uuritavat, 7,4%). Elvitegraviiriga ravitud uuritavate HIV-1 isolaatides kõige sagedamini tekkinud asendused olid T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97/A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) ja N155H (n = 5) integraasis. Asendustele välja kujunenud resistentsusega HIV-1 isolaatide fenotüüpsel analüüsimisel elvitegraviiriga ravitud uuritavatel tuvastati 14/20 (70%) vähenenud vastuvõtlikkus elvitegraviirile ja 12/20 (60%) vähenenud vastuvõtlikkus raltegraviirile.

Kliinilised kogemused

Varem ravi saanud HIV-1 infektsiooniga patsiendid

Elvitegraviiri efektiivsuse andmed tuginevad peamiselt varem ravi saanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel (n = 702) läbi viidud randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollrühmaga uuringu GS-US-183-0145 96. nädala analüüside andmetel.

Uuringus GS-US-183-0145 randomiseeriti patsiendid suhtes 1:1 saama kas elvitegraviiri (150 mg või 850 mg) üks kord ööpäevas või raltegraviiri 400 mg kaks korda ööpäevas, mõlemal juhul koos baasravi skeemiga, mis koosnes täisaktiivsest ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitorist (kas atazanaviir, darunaviir, fosamprenaviir, lopinaviir või tipranaviir) ja teisest preparaadist. Baasravi skeemi valikul tugines uurija genotüüpse/fenotüüpse resistentsuse testidele ning retroviiruste vastase ravi anamneesile. Randomiseerimise stratifitseerimisel lähtuti HIV-1 RNA taseme skriinimisest ($\leq 100\,000$ koopiat/ml või $> 100\,000$ koopiat/ml) ning teise preparaadi klassist (NRTI või teised klassid). Viroloogilist ravivastust hinnati mõlemas ravirühmas. Viroloogilise ravivastusena määratleti eristamatu viiruskoormuse (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) saavutamist.

Uuringu GS-US-183-0145 ravieelsed näitajad ja ravi tulemuste andmed 96. nädalal on vastavalt ära toodud tabelites 4 ja 5.

Tabel 4. Uuringus GS-US-183-0145 osalenud retroviirusvastast ravi varem saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud uuringus osalejate demograafilised ja ravieelsed andmed

	Elvitegraviir + baasravi skeem n = 351	Raltegraviir + baasravi skeem n = 351
Demograafilised andmed		
Ea mediaan aastates (min...max)	44 (20...78)	45 (19...74)
Sugu		
Mehed	83,2%	80,9%
Naised	16,8%	19,1%
Etniline kuuluvus		
Valgenahalised	60,1%	64,4%
Mustanahalised/ afroameeriklased	35,6%	32,2%
Aasialased	2,6%	1,4%
Muu	1,7%	2,0%
Haiguse algnäitajad		
Algne plasma HIV-1 RNA mediaan (vahemik) log ₁₀ koopiat/ml	4,35 (1,69...6,63)	4,42 (1,69...6,10)
Uuringus osalejate osakaal, kelle viiruskoormus oli > 100 000 koopiat/ml	25,6	25,6
Algne CD4+rakkude arvu mediaan (vahemik), rakku/mm ³	227,0 (2,0...1374,0)	215,0 (1,0...1497,0)
Uuringus osalejate osakaal, kelle CD4+ rakkude arv oli ≤ 200 rakku/mm ³	44,4	44,9
Ravieelne genotüüpse tundlikkuse skoor ^a		
0	1%	< 1%
1	14%	15%
2	81%	83%
3	3%	2%

a Genotüüpse tundlikkuse skoori arutamisel summeeriti kõigi ravieelse baasravi skeemi ravimite vastuvõtlikkuse näitajad (1 = tundlik; 0 = vastuvõtlikkus vähenenud).

Tabel 5. Uuringu GS-US-183-0145 randomiseeritud ravi viroloogilised tulemusnäitajad 48. ja 96. nädalal (hetkeanalüüs)^a

	48. nädal		96. nädal	
	Elvitegraviir + baasravi skeem n = 351	Raltegraviir + baasravi skeem n = 351	Elvitegraviir + baasravi skeem n = 351	Raltegraviir + baasravi skeem n = 351
Ravi viroloogiline õnnestumine HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	60%	58%	52%	53%
Ravirühmade erinevus	2,2% (95% usaldusvahemik = -5,0%; 9,3%)		-0,5% (95% usaldusvahemik = -7,9%; 6,8%)	
Ravi viroloogiline ebaõnnestumine^b	33%	32%	36%	31%
48. või 96. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	7%	11%	12%	16%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^c	2%	5%	3%	7%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^d	4%	5%	8%	9%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	1%	1%	1%	1%

a 48. nädala andmete kogumise aeg jääb vahemikku 309...364 päeva (kaasaarvatud); 96. nädala andmete kogumise aeg jääb vahemikku 645...700 päeva (kaasaarvatud).

b Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. või 96. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; uuringus osalejad, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; uuringus osalejad, kelle viiruskoormus oli baasravi muutuse ajal ≥ 50 koopiat/ml; uuringus osalejad, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viiruskoormus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

c Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kuni andmete kogumise ajani, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

d Siia kuuluvad muuhulgas uuringus osalejad, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

Võrrelduna raltegraviiriga vastas elvitegraviir HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutamisel samaväärsuse kriteeriumile.

Uuringus osalejatest, kelle genotüüpse tundlikkuse skoor oli ≤ 1 , saavutas elvitegraviiri ja raltegraviiri ravirühmades 48. nädalal HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml vastavalt 76% ja 69%. Uuringus osalejatest, kelle genotüüpse tundlikkuse skoor oli > 1 , saavutas elvitegraviiri ja raltegraviiri ravirühmades 48. nädalal HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml vastavalt 57% ja 56%.

Uuringus GS-US-183-0145 oli CD4+ rakkude arvu keskmine tõus 96. nädalaks võrreldes ravieelsete näitajatega elvitegraviirravi saanud patsientidel 205 rakku/mm³ ja raltegraviirravi saanud patsientidel 198 rakku/mm³.

Uuringus GS-US-183-0145 näitasid koosmanustatud proteaasi inhibiitorite lõikes teostatud alarühmade analüüsid 48. ja 96. nädalaks nii elvitegraviiri kui raltegraviiri puhul sarnaseid ravi

viroloogilise õnnestumise määrasid (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) igas proteaasi inhibiitori alarühmas (tabel 6).

Tabel 6. Ravi viroloogiline õnnestumine uuringus GS-US-183-0145 koosmanustatud proteaasi inhibiitorite lõikes 48. ja 96. nädalal (hetkeanalüüs)

			Elvitegraviir versus raltegraviir
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml, n/N (%)	Elvitegraviir (N = 351)	Raltegraviir (N = 351)	Erinevus protsentides (95% usaldusvahemik) ^a
Ravi viroloogiline õnnestumine 48. nädalal			
Darunaviir/ritonaviir	126/202 (62,4%)	122/207 (58,9%)	3,4% (-6,0...12,9%)
Lopinaviir/ritonaviir	39/68 (57,4%)	37/68 (54,4%)	2,9% (-13,7...19,6%)
Atasanaviir/ritonaviir	34/61 (55,7%)	28/51 (54,9%)	0,8% (-17,7...19,3%)
Fosamprenaviir/ritonaviir	8/14 (57,1%)	10/18 (55,6%)	1,6% (-33,9...36,2%)
Tipranaviir/ritonaviir	3/6 (50,0%)	5/7 (71,4%)	-21,4% (-72,6...30,7%)
Ravi viroloogiline õnnestumine 96. nädalal			
Darunaviir/ritonaviir	105/202 (52,0%)	112/207 (54,1%)	-2,1% (-11,8...7,5%)
Lopinaviir/ritonaviir	36/68 (52,9%)	37/68 (54,4%)	-1,5% (-18,2...15,3%)
Atasanaviir/ritonaviir	33/61 (54,1%)	23/51 (45,1%)	9,0% (-9,5...27,5%)
Fosamprenaviir/ritonaviir	7/14 (50,0%)	11/18 (61,1%)	-11,1% (-45,7...23,4%)
Tipranaviir/ritonaviir	3/6 (50,0%)	3/7 (42,9%)	7,1% (-47,1...61,4%)

a Randomiseeritud ravirühmade vahelised erinevused proportsioonides ja 95% usaldusvahemikes põhinevad normaalaproximatsioonil.

Uuringu GS-US-183-0145 alarühmade analüüs suga lõikes (limiteeritud naiste väikese arvu tõttu) näitas, et viroloogilise õnnestumise määrad (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) olid naissoost uuringus osalejatel 48. ja 96. nädalal elvitegraviiri ravirühmas arvuliselt madalamad kui raltegraviiri ravirühmas. Elvitegraviiri ja raltegraviiri viroloogilise õnnestumise määrad 48. nädalal olid naissoost osalejatel vastavalt 47,5% (28/59) ja 62,7% (41/67) (erinevus: -12,3% [95% usaldusvahemik: -30,1% kuni 5,5%]) ja meessoost osalejatel vastavalt 62,3% (182/292) ja 56,3% (160/284) (erinevus: 5,3% [95% usaldusvahemik: -2,5% kuni 13,2%]). Elvitegraviiri ja raltegraviiri viroloogilise õnnestumise määrad 96. nädalal olid naissoost osalejatel vastavalt 39,0% (23/59) ja 52,2% (35/67) (erinevus: -8,4% [95% usaldusvahemik: -26,1% kuni 9,2%]) ja meessoost osalejatel vastavalt 55,1% (161/292) ja 53,2% (151/284) (erinevus: 1,5% [95% usaldusvahemik: -6,5% kuni 9,6%]).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada elvitegraviiriga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-1 infektsiooni ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Inimene

Pärast ritonaviiriga võimendatud elvitegraviiri suukaudset koos toiduga manustamist HIV-1 infektsiooniga patsientidele saavutati elvitegraviiri maksimaalsed plasmakontsentratsioonid 4 tundi pärast manustamist. Keskmised plasma tasakaalukontsentratsioonid C_{max} , AUC_{tau} ja C_{baas} (ingl *trough*) (keskmine ± standardhälve) HIV-1 infektsiooniga patsientidel pärast mitme elvitegraviiri pluss ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori (150 mg elvitegraviir koos darunaviiri või fosamprenaviiriga; 85 mg elvitegraviir koos atasanaviiri või lopinaviiriga) annuse manustamist olid elvitegraviiri puhul vastavalt $1,4 \pm 0,39$ mikrogrammi/ml, $18 \pm 6,8$ mikrogrammi•h/ml ja $0,38 \pm 0,22$ mikrogrammi/ml. Absoluutne suukaudne biosaadavus on välja selgitamata.

Kui võimendatud elvitegraviiri manustati fikseeritud annustega kombinatsioonis (150 mg elvitegraviir/150 mg kobitsistaat/200 mg emtritsitaabin/245 mg tenofoviirdisoproksiil) väikese

kalorsusega eine järel (~373 kcal, 20% rasva) või suure rasvasisaldusega eine järel (~800 kcal, 50% rasva), suurenes elvitegraviiri plasmakontsentratsioon paastutingimustega võrreldes. Elvitegraviiri C_{max} ja AUC_{tau} suurenesid väikese kalorsusega eine puhul vastavalt 22% ja 36% ning suure rasvasisaldusega eine puhul vastavalt 56% ja 91%.

Jaotumine

Elvitegraviiri seonduvus inimese plasmavalkudega on 98...99% ning seonduvus ei sõltu ravimi kontsentratsioonist vahemikus 1,0 ng/ml...1.6 mikrogrammi/ml. Keskmine plasma ja vere ravimikontsentratsioonide suhe oli 1,37.

Biotransformatsioon

Elvitegraviir metaboliseeritakse oksüdatiivselt CYP3A vahendusel (peamine tee) ning glükuroniseeritakse UGT1A1/3 ensüümide vahendusel (teisene tee).

Ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, suurendades seega oluliselt elvitegraviiri plasmakontsentratsiooni. Kord ööpäevas manustatava ritonaviiri manustamine (20...200 mg) põhjustab korduva kord ööpäevas manustamise järgselt elvitegraviiri ekspositsiooni tõusu; elvitegraviiri ekspositsioon suureneb püsiväärtuse ritonaviiri ligikaudu 100 mg annuse juures. Ritonaviiri annuse edasised suurendamised ei vii elvitegraviiri ekspositsiooni edasise tõusuni. Vitecta on ette nähtud manustamiseks ainult koos ritonaviiriga (võimendajana).

Võimendamata elvitegraviiri püsikontsentratsiooni (AUC_{tau}) mediaan on pärast mitme annuse manustamist ~ 20% madalam kui üksikannuse puhul, viidates metabolismi mõningasele autoinduktsioonile. Pärast ritonaviiriga (100 mg) võimendatud manustamist täheldati elvitegraviiri metabolismi inhibeerimist (neto) koos süsteemse ekspositsiooni olulise tõusuga (AUC 20 korda suurem), kõrget minimaalset kontsentratsiooni ning pikemat poolväärtusaja mediaani (9,5 versus 3,5 tundi).

Ritonaviiriga võimendatud [^{14}C]elvitegraviiri üksikannuse suukaudse manustamise järel oli elvitegraviir plasmas peamine isotoopühend, moodustades 32 ja 48 tunni möödumisel ringlevast radioaktiivsusest vastavalt ~94% ja 61%. Aromaatse ja alifaatse hüdroksülatiooni ja glükuronidatsiooni tulemusel tekkinud metaboliite leidub väga väikestes kontsentratsioonides ning need ei panusta elvitegraviiri viirusevastasesse aktiivsusse.

Eritumine

Pärast ritonaviiriga võimendatud [^{14}C]elvitegraviiri suukaudset manustamist eritus 94,8% annusest väljaheitega, kooskõlas elvitegraviiri hepatobiliaarse eritumisega; 6,7% manustatud annusest eritus uriiniga (metaboliitidenä). Ritonaviiriga võimendatud elvitegraviiri keskmine lõplik plasma poolväärtusaja mediaan on ligikaudu 8,7...13,7 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Elvitegraviiri plasmaekspositsioonid on mittelineaarsed ning mitte täielikult annusega proportsionaalsed, tõenäoliselt piiratud lahustuvusega imendumise tõttu.

Eakad

Fakal (vanemad kui 65 aastat) ei ole elvitegraviiri farmakokineetikat põhjalikult uuritud.

Sugu

Võimendatud elvitegraviiri farmakokineetikas ei ole täheldatud soost tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Etniline kuuluvus

Võimendatud elvitegraviiri farmakokineetikas ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi etnilisest kuuluvusest tingitud erinevusi.

Lapsed

Lastel ei ole elvitegraviiri farmakokineetikat uuritud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Teostati uuring kobitsistadiga võimendatud elvitegraviiri farmakokineetika uurimiseks HIV-1 infektsioonita patsientidel, kellel oli raske neerufunktsiooni kahjustus (hinnanguline kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min). Raske neerufunktsiooni kahjustusega ja tervete patsientide võrdluses ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi elvitegraviiri farmakokineetikas. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Elvitegraviir metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksas. Teostati uuring võimendatud elvitegraviiri farmakokineetika uurimiseks mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass B) HIV-1 infektsioonita patsientidel. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega ja tervete isikute võrdluses ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi elvitegraviiri farmakokineetikas. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole Vitekta annuse kohandamine vajalik. Raske maksafunktsiooni kahjustuse (Child-Pugh klass C) mõju elvitegraviiri farmakokineetika ei ole uuritud.

Kaasuv B- või C-hepatiidi viirusinfektsioon

Populatsiooni farmakokineetilistest analüüsist (n = 56) pärinevad piiratud andmed näitasid, et kaasuv B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viirusinfektsioon ei oma võimendatud elvitegraviiri kontsentratsioonile kliiniliselt olulist toimet.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottide ja küülikutega läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes testitud elvitegraviiri maksimaalsed annused vastasid ekspositsioonidele, mis olid inimeste ravianalüüsist vastavalt ligikaudu 29 ja 0,2 korda suuremad.

Elvitegraviir andis kuni 2000 mg/kg annuste puhul nii *in vitro* bakteriaalses mutageensustestis (Ames'i test) kui *in vivo* roti mikrotoomade uuringus negatiivse tulemuse. *In vitro* kromosoomaberratsioonide testis andis elvitegraviir metaboolsel aktiveerimisel negatiivse tulemuse; aktiveerimiseta oli tulemus ebaselge.

Elvitegraviiriga teostatud pikajaliste suukaudsete kartsinogeensuse uuringutes hiirte ja rottidega kartsinogeenset potentsiaali ei täheldatud.

Elvitegraviiri toimeained ei ole keskkonnas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

naatriumkroskarmelloos
naatriumkroskarmelloos
laktoosmonohüdraat
magneesiumstearaat
mikrokristalliline tselluloos
naatriumlaurylsulfaat

Tableti õhuke polümeerikate
indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)
makrogool 3350 (E1521)
polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud) (E1203)
talk (E553B)
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud lastekindla korkiga ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendi suurus: 1 pudel, mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/883/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. november 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusuaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusuande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusuandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatuga ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimia neti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusuande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI JA PAKENDI TEKST****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vitekta 85 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Elvitegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 85 mg elvitegraviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/883/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vitekta 85 mg [Ainult välispakendil]

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI JA PAKENDI TEKST****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vitekta 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Elvitegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg elvitegraviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/883/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vitekta 150 mg [Ainult välispakendil]

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vitekta 85 mg õhukese polümeerikattega tabletid Elvitegraviir

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla teile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vitekta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vitekta võtmist
3. Kuidas Vitekta võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vitekta säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vitekta ja milleks seda kasutatakse

Vitekta sisaldab toimeainet elvitegraviiri.

Vitekta on ette nähtud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

Vitekta tuleb alati võtta koos teatud teiste HIV-i ravimitega. Vt lõik 3 „Kuidas Vitekta võtta“.

HIV-viirus toodab ensüümi, mida nimetatakse HIV-i integraasiks. See ensüüm aitab viirusel teie keha rakkudes paljuneda. Vitekta peatab selle ensüümi toime ja vähendab HIV-i kogust teie organismis. See parandab teie immuunsüsteemi ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Vitekta kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

2. Mida on vaja teada enne Vitekta võtmist

Ärge võtke Vitekta

- kui olete elvitegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud käesoleva infolehe lõigus 6) suhtes allergiline.

- **kui te võtate ühte järgmistest ravimitest:**
 - **karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin**, kasutatakse epilepsiaraviks ja krampihoogude ennetamiseks;
 - **rifampitsiin**, kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide ennetamiseks ja raviks;
 - **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul, või seda sisaldavad tooted.

→ Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, ärge võtke Vitektat ja rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teie Vitekta-ravi võib alustada ainult HIV-infektsiooni ravis kogenud arst.

Selle ravimi võtmise ajal **võite siiski HIV-nakkust edasi anda**, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist. See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Vitekta kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

Enne Vitekta võtmist pidage nõu oma arstiga:

- **kui teil on maksahaigus või on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb infektsioosne B-hepatiit, valib teie arst teile parima ravi.

→ Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, peate enne Vitekta võtmist oma arstiga nõu pidama.

Kui te võtate Vitektat

Olge tähelepanelik alljärgneva suhtes:

- **mis tahes põletiku- või nakkushaigused;**
- **luuprobleemid.**

→ Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, pöörduge kohe oma arsti poole. Lisateavet vt selle infolehe lõigust 4.

Lapsed ja noorukid

- **Ärge andke seda ravimit lastele ja noorukitele vanuses alla 18 eluaasta.** Vitekta kasutamist lastel ja noorukitel ei ole veel uuritud.

Muid ravimeid ja Vitektat

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, kavatsete võtta või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid. Nende hulka kuuluvad ka ilma retseptita ostetud ravimid ja taimsed tooted. Vitekta võib tekitada koostoimeid teiste ravimitega, mis võib mõjutada Vitekta või teiste ravimite sisaldust teie veres. See võib peatada teie ravimite asjakohase toimimise või muuta mis tahes kõrvaltoimeid tugevamaks.

Ravimid, mida ei tohi mitte mingil juhul koos Vitektaga võtta:

- **karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin**, kasutatakse epilepsiaraviks ja krampihoogude ennetamiseks;
- **rifampitsiin**, kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide ennetamiseks ja raviks);
- **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul või seda sisaldavad tooted.

Muud HIV-infektsiooni raviks kasutatavad ravimid

Te ei tohi Vitektat võtta koos teiste ravimitega, mis sisaldavad:

- **kobitsistaati,**
- **elvitegraviiri.**

Öelge oma arstile, kui te võtate:

- **efaviirensit,**
- **nevirapiini,**
- **didanosiini** (vt ka selle infolehe lõiku 3).

→ **Teatage oma arstile, kui te võtate ükskõik millist neist HIV-i ravimitest.**

Muud tüüpi ravimid

Öelge oma arstile, kui te võtate:

- **rifabutiini**, kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks,
- **varfariini**, kasutatakse vere vedeldamiseks,
- **kontratseptiivseid tablette** raseduse vältimiseks,
- **bosentaani**, kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks,
- **antatsiide**, kasutatakse kõrvetiste ja mao-söögitoru tagasiöölu sümptomite raviks, nt alumiinium-/magneesiumhüdroksiidi või kaltsiumkarbonaati (vt ka selle infolehe lõik 3),
- **multivitaamine**, kasutatakse toidulisandina (vt ka selle infolehe lõik 3).

→ **Teatage oma arstile, kui midagi ülalnimetatust kehtib teie kohta.**

→ **Teatage oma arstile, kui te võtate neid või ükskõik milliseid teisi ravimeid.** Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.

Rasedus ja imetamine

Pidage enne mis tahes ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Naised ei tohi raseda Vitekta võtmise ajal.**
- Kasutage Vitekta võtmise ajal tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- **Kui te rasestate, teavitage sellest kohe oma arsti.** Kui te olete rase, ei tohi te Vitektat võtta, v.a juhul, kui teie ja teie arst otsustate, et see on tingimata vajalik. Arst arutab teiega Vitekta võtmise võimalikku kasu ja ohte nii teile kui teie lapsele.

Ärge toita last rinnaga Vitekta ravi ajal. Ei ole teada, kas selles ravimis sisalduv toimeaine võib erituda rinnapiima. Kui teil on HIV, soovitatakse rinnaga mitte toita, et vältida rinnapiima kaudu HIV-i ülekandumist vastsündinule.

Vitekta sisaldab laktoosi

Öelge oma arstile, kui teil on **laktoositalumatus või teiste suhkrute talumatus**. Vitekta sisaldab laktoosi. Kui teate endal olevat laktoositalumatust või kui teile on teada antud, et teil on talumatus mis tahes teise suhkru vastu, öelge seda enne selle ravimi võtmist oma arstile.

3. Kuidas Vitektat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Nii saate olla kindel, et ravimi toime on täielik ja vähendada ravimresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.

Te peate Vitektat alati võtma koos ühega järgmiste ravimite kombinatsioonidest:

- atasanaviir ja ritonaviir,
- darunaviir ja ritonaviir,
- fosamprenaviir ja ritonaviir,
- lopinaviir/ritonaviir.

85 mg annus on soovitatav,

kui te võtate Vitektat koos:

- atasanaviiri ja ritonaviiriga,
- lopinaviiri/ritonaviiriga.

Nende kombinatsioonide korral on annus üks 85 mg tablett ööpäevas koos toiduga. Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Võtke 85 mg tablett samaaegselt koos atasanaviiri ja ritonaviiriga või samaaegselt lopinaviiri/ritonaviiri esimese annusega.

150 mg annus on soovitatav,

kui te võtate Vitektat koos:

- darunaviiri ja ritonaviiriga,
- fosamprenaviiri ja ritonaviiriga.

Nende kombinatsioonide korral on annus üks 150 mg tablett ööpäevas koos toiduga. Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Võtke 150 mg tablett samaaegselt koos darunaviiri ja ritonaviiri või samaaegselt fosamprenaviiri ja ritonaviiri esimese annusega. Vt Vitekta 150 mg tablettide pakendi infolehte.

Kui te võtate ka järgmisi ravimeid:

Kui te võtate ka didanosiiini, võtke seda vähemalt 1 tund enne või vähemalt 2 tundi pärast Vitekta manustamist.

Kui te võtate ka antatsiidi, nt alumiinium-/magneesiumhüdroksiidi või kaltsiumkarbonaati, või **lisaks multivitamiini,** võtke seda vähemalt 4 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Vitekta manustamist.

Kui te võtate Vitektat rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Vitektat kogemata rohkem kui on soovitatud annus, võib suureneda ravimiga kaasneva kõrvaltoimete tekkimise risk (vt selle infolehe lõik 4).

Pidage kohe nõu oma arstiga või pöörduge nõustamiseks lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

Kui te unustate Vitektat võtta

On tähtis, et te ei jäta ühtegi Vitekta annust võtmata.

Kui teil jääb annus vahele:

- **ja te märkate seda kuni 18 tunni jooksul** Vitekta tavapärase võtmise ajast, peate võtma ühe tableti niipea kui võimalik. Võtke tablett alati koos toiduga. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal;

- **ja te märkate seda pärast 18 või enama tunni möödumist Vitekta tavapärase võtmise ajast, ärge võtke vahelejäädud annust. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal koos toiduga.**

Kui oksendate vähem kui 1 tunni jooksul pärast Vitekta võtmist, võtke veel üks tablett koos toiduga.

Ärge lõpetage Vitekta võtmist

Ärge lõpetage Vitekta võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata. Vitekta võtmise lõpetamine võib tõsiselt kahjustada teie ravivastust tulevasele ravile. Kui Vitekta võtmine on mis tahes põhjusel lõpetatud, pidage nõu oma arstiga enne, kui taas alustate Vitekta tablettide võtmist.

Kui teie Vitekta varud hakkavad lõppema, muretsege lisa arsti või apteekri käest. See on väga oluline, sest viiruse levik võib kiireneeda isegi siis, kui ravimi võtmine peatub lühikeseks ajaks. Haiguse edasine ravimine võib muutuda raskemaks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas mõnda kõrvaltoimetest põhjustab Vitekta või teised ravimid, mida te samal ajal võtate, või HIV infektsioon ise.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida 1-l kuni 10-l igast 100-st ravitud patsiendist)

- kõhuvalu
- oksendamine
- lööbed
- peavalu
- kõhulahtisus
- iiveldus
- väsimus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida 1 kuni 1-l igast 100-st ravitud patsiendist)

- enesetapumõtted ja enesetapukatsed (eelnevalt olemasoleva depressiooni või psühhiaatrilise haigusega patsientidel)
- depressioon
- unehäired (unetus)
- seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena (düspepsia)
- puhitustunne
- soolegaasid (puhitus)
- pearinglus
- surisemistunne
- unisus
- maitsetundlikkuse häired

→ Kui te arvate, et teil võib olla ükskõik milline nendest kõrvaltoimetest, öelge seda oma arstile.

Teised HIV-raviga kaasneda võivad kõrvaltoimed

Järgmiste kõrvaltoimete sagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- **Mis tahes põletiku- või nakkusemärgid.** Kui teil on kaugemalearenenud HIV-infektsioon (AIDS) ja teil tekib nakkushaigus, võivad teil Vitekta-ravi alustamisel tekkida nakkuse ja põletiku sümptomid või olemasoleva nakkushaiguse sümptomite ägenemine. Need sümptomid võivad osutada sellele, et teie organismi tugevnenud immuunsüsteem võitleb nakkusega. Pärast Vitekta võtmise alustamist olge tähelepanelik põletiku- või nakkusemärkide suhtes. Kui te märkate endal põletiku- või nakkusemärke, **pöörduge kohe oma arsti poole**. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- **Luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviiruste vastast ravimit saavatel patsientidel võib välja kujuneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse puudulikkus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviiruste vastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, kõrge kehamassiindeks. Osteonekroosi tunnused on:
 - liigesejäikus;
 - tuikamine ja valu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas);
 - liikumiseraskus.Kui te märkate ükskõik millist neist sümptomitest, **pöörduge oma arsti poole**.

Kõrvaltoimetest teavitamine

→ Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vitekta säilitada

Hoidke seda ravimit laste ees varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vitekta sisaldab

Toimeaine on elvitegraviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 85 mg elvitegraviiri.

Teised koostisosad on

Tableti sisu:

naatriumkroskarmelloos, hüdroksüpropüülselluloos, laktoos (monohüdraadina), magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumlaaurüülsulfaat.

Õhuke polümeerikate:

indigokarmiini alumiiniumlakk (E132), makrogool 3350 (E1521), polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud) (E1203), talk (E553B), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Vitekta välja näeb ja pakendi sisu

Vitekta õhukese polümeerikattega tabletid on rohelised viisnurgakujulised tabletid, mille ühele küljele on märgitud „GSI” ja teisele number „85”.

Saadaval on järgmine pakendi suurus: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Ühendkuningriik

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vitekta 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid Elvitegraviir

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla teile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vitekta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vitekta võtmist
3. Kuidas Vitekta võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vitekta säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vitekta ja milleks seda kasutatakse

Vitekta sisaldab toimeainet elvitegraviiri.

Vitekta on ette nähtud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

Vitekta tuleb alati võtta koos teatud teiste HIV-i ravimitega. Vt lõik 3 „Kuidas Vitekta võtta“.

HIV-viirus toodab ensüümi, mida nimetatakse HIV-i integraasiks. See ensüüm aitab viirusel teie keha rakkudes paljuneda. Vitekta peatab selle ensüümi toime ja vähendab HIV-i kogust teie organismis. See parandab teie immuunsüsteemi ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Vitekta kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

2. Mida on vaja teada enne Vitekta võtmist

Ärge võtke Vitekta

- kui olete elvitegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud käesoleva infolehe lõigus 6) suhtes allergiline.

- **kui te võtate ühte järgmistest ravimitest:**
 - **karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin**, kasutatakse epilepsiaraviks ja krampihoogude ennetamiseks;
 - **rifampitsiin**, kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide ennetamiseks ja raviks;
 - **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul, või seda sisaldavad tooted.

→ Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, ärge võtke Vitektat ja rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teie Vitekta-ravi võib alustada ainult HIV-infektsiooni ravis kogenud arst.

Selle ravimi võtmise ajal **võite siiski HIV-nakkust edasi anda**, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist. See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Vitekta kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

Enne Vitekta võtmist pidage nõu oma arstiga:

- **kui teil on maksahaigus või on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb infektsioosne B-hepatiit, valib teie arst teile parima ravi.

→ Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, peate enne Vitekta võtmist oma arstiga nõu pidama.

Kui te võtate Vitektat

Olge tähelepanelik alljärgneva suhtes:

- **mis tahes põletiku- või nakkushaigused;**
- **luuprobleemid.**

→ Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, pöörduge kohe oma arsti poole. Lisateavet vt selle infolehe lõigust 4.

Lapsed ja noorukid

- **Ärge andke seda ravimit lastele ja noorukitele vanuses alla 18 eluaasta.** Vitekta kasutamist lastel ja noorukitel ei ole veel uuritud.

Muid ravimeid ja Vitekta

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, kavatsete võtta või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid. Nende hulka kuuluvad ka ilma retseptita ostetud ravimid ja taimsed tooted. Vitekta võib tekitada koostoimeid teiste ravimitega, mis võib mõjutada Vitekta või teiste ravimite sisaldust teie veres. See võib peatada teie ravimite asjakohase toimimise või muuta mis tahes kõrvaltoimeid tugevamaks.

Ravimid, mida ei tohi mitte mingil juhul koos Vitektaga võtta:

- **karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin**, kasutatakse epilepsiaraviks ja krampihoogude ennetamiseks;
- **rifampitsiin**, kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide ennetamiseks ja raviks);
- **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul või seda sisaldavad tooted.

Muud HIV-infektsiooni raviks kasutatavad ravimid

Te ei tohi Vitektat võtta koos teiste ravimitega, mis sisaldavad:

- **kobitsistaati,**
- **elvitegraviiri.**

Öelge oma arstile, kui te võtate:

- **efaviirensit,**
- **nevirapiini,**
- **didanosiini** (vt ka selle infolehe lõiku 3).

→ **Teatage oma arstile, kui te võtate ükskõik millist neist HIV-i ravimitest.**

Muud tüüpi ravimid

Öelge oma arstile, kui te võtate:

- **rifabutiini**, kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks,
- **varfariini**, kasutatakse vere vedeldamiseks,
- **kontratseptiivseid tablette** raseduse vältimiseks,
- **bosentaani**, kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks,
- **antatsiide**, kasutatakse kõrvetiste ja mao-söögitoru tagasiöölu sümptomite raviks, nt alumiinium-/magneesiumhüdroksiidi või kaltsiumkarbonaati (vt ka selle infolehe lõik 3),
- **multivitaamine**, kasutatakse toidulisandina (vt ka selle infolehe lõik 3).

→ **Teatage oma arstile, kui midagi ülalnimetatust kehtib teie kohta.**

→ **Teatage oma arstile, kui te võtate neid või ükskõik milliseid teisi ravimeid.** Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.

Rasedus ja imetamine

Pidage enne mis tahes ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Naised ei tohi raseda Vitekta võtmise ajal.**
- Kasutage Vitekta võtmise ajal tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- **Kui te rasestate, teavitage sellest kohe oma arsti.** Kui te olete rase, ei tohi te Vitektat võtta, v.a juhul, kui teie ja teie arst otsustate, et see on tingimata vajalik. Arst arutab teiega Vitekta võtmise võimalikku kasu ja ohte nii teile kui teie lapsele.

Ärge toita last rinnaga Vitekta ravi ajal. Ei ole teada, kas selles ravimis sisalduv toimeaine võib erituda rinnapiima. Kui teil on HIV, soovitatakse rinnaga mitte toita, et vältida rinnapiima kaudu HIV-i ülekandumist vastsündinule.

Vitekta sisaldab laktoosi

Öelge oma arstile, kui teil on **laktoositalumatus või teiste suhkrute talumatus**. Vitekta sisaldab laktoosi. Kui teate endal olevat laktoositalumatust või kui teile on teada antud, et teil on talumatus mis tahes teise suhkru vastu, öelge seda enne selle ravimi võtmist oma arstile.

3. Kuidas Vitektat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Nii saate olla kindel, et ravimi toime on täielik ja vähendada ravimresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.

Te peate Vitektat alati võtma koos ühega järgmiste ravimite kombinatsioonidest:

- atasanaviir ja ritonaviir,
- darunaviir ja ritonaviir,
- fosamprenaviir ja ritonaviir,
- lopinaviir/ritonaviir.

150 mg annus on soovitatav,

kui te võtate Vitektat koos:

- darunaviiri ja ritonaviiriga,
- fosamprenaviiri ja ritonaviiriga.

Nende kombinatsioonide korral on annus üks 150 mg tablett ööpäevas koos toiduga. Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Võtke 150 mg tablett samaaegselt koos darunaviiri ja ritonaviiri või samaaegselt fosamprenaviiri ja ritonaviiri esimese annusega.

85 mg annus on soovitatav,

kui te võtate Vitektat koos:

- atasanaviiri ja ritonaviiriga,
- lopinaviiri/ritonaviiriga.

Nende kombinatsioonide korral on annus üks 85 mg tablett ööpäevas koos toiduga. Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Võtke 85 mg tablett samaaegselt koos atasanaviiri ja ritonaviiriga või samaaegselt koos lopinaviiri/ritonaviiri esimese annusega. Vt Vitekta 85 mg tablettide pakendi infolehte.

Kui te võtate ka järgmisi ravimeid:

Kui te võtate ka didanosiiini, võtke seda vähemalt 1 tund enne või vähemalt 2 tundi pärast Vitekta manustamist.

Kui te võtate ka antatsiidi, nt alumiinium-/magneesiumhüdroksiidi või kaltsiumkarbonaati, või **lisaks multivitamiini,** võtke seda vähemalt 4 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Vitekta manustamist.

Kui te võtate Vitektat rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Vitektat kogemata rohkem kui on soovitatud annus, võib suureneda ravimiga kaasneva kõrvaltoimete tekkerisk (vt selle infolehe lõik 4).

Pidage kohe nõu oma arstiga või pöörduge nõustamiseks lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

Kui te unustate Vitektat võtta

On tähtis, et te ei jäta ühtegi Vitekta annust võtmata.

Kui teil jääb annus vahele:

- **ja te märkate seda kuni 18 tunni jooksul** Vitekta tavapärase võtmise ajast, peate võtma ühe tableti niipea kui võimalik. Võtke tablett alati koos toiduga. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal;

- **ja te märkate seda pärast 18 või enama tunni möödumist Vitekta tavapärase võtmise ajast, ärge võtke vahelejäanud annust.** Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal koos toiduga.

Kui oksendate vähem kui 1 tunni jooksul pärast Vitekta võtmist, võtke veel üks tablett koos toiduga.

Ärge lõpetage Vitekta võtmist

Ärge lõpetage Vitekta võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata. Vitekta võtmise lõpetamine võib tõsiselt kahjustada teie ravivastust tulevasele ravile. Kui Vitekta võtmine on mis tahes põhjusel lõpetatud, pidage nõu oma arstiga enne, kui taas alustate Vitekta tablettide võtmist.

Kui teie Vitekta varud hakkavad lõppema, muretsege lisa arsti või apteekri käest. See on väga oluline, sest viiruse levik võib kiireneeda isegi siis, kui ravimi võtmine peatub lühikeseks ajaks. Haiguse edasine ravimine võib muutuda raskemaks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas mõnda kõrvaltoimetest põhjustab Vitekta või teised ravimid, mida te samal ajal võtate, või HIV infektsioon ise.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida 1-l kuni 10-l igast 100-st ravitud patsiendist)

- kõhuvalu
- oksendamine
- lööbed
- peavalu
- kõhulahtisus
- iiveldus
- väsimus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida 1 kuni 1-l igast 100-st ravitud patsiendist)

- enesetapumõtted ja enesetapukatsed (eelnevalt olemasoleva depressiooni või psühhiaatrilise haigusega patsientidel)
- depressioon
- unehäired (unetus)
- seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena (düspepsia)
- puhitustunne
- soolegaasid (puhitus)
- pearinglus
- surisemistunne
- unisus
- maitsetundlikkuse häired

→ Kui te arvate, et teil võib olla ükskõik milline nendest kõrvaltoimetest, öelge seda oma arstile.

Teised HIV-raviga kaasneda võivad kõrvaltoimed

Järgmiste kõrvaltoimete sagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- **Mis tahes põletiku- või nakkusemärgid.** Kui teil on kaugemalearenenud HIV-infektsioon (AIDS) ja teil tekib nakkushaigus, võivad teil Vitekta-ravi alustamisel tekkida nakkuse ja põletiku sümptomid või olemasoleva nakkushaiguse sümptomite ägenemine. Need sümptomid võivad osutada sellele, et teie organismi tugevnenud immuunsüsteem võitleb nakkusega. Pärast Vitekta võtmise alustamist olge tähelepanelik põletiku- või nakkusemärkide suhtes. Kui te märkate endal põletiku- või nakkusemäärke, **pöörduge kohe oma arsti poole**. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- **Luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviiruste vastast ravimit saavatel patsientidel võib välja kujuneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse puudulikkus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviiruste vastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, kõrge kehamassiindeks. Osteonekroosi tunnused on:
 - liigesejäikus;
 - tuikamine ja valu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas);
 - liikumiseraskus.Kui te märkate ükskõik millist neist sümptomitest, **pöörduge oma arsti poole**.

Kõrvaltoimetest teavitamine

→ Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vitekta säilitada

Hoidke seda ravimit laste ees varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vitekta sisaldab

Toimeaine on elvitegraviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg elvitegraviiri.

Teised koostisosad on

Tableti sisu:

naatriumkroskarmelloos, hüdroksüpropüülselluloos, laktoos (monohüdraadina), magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumlaaurüülsulfaat.

Õhuke polümeerikate:

indigokarmiini alumiiniumlakk (E132), makrogool 3350 (E1521), polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud) (E1203), talk (E553B), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Vitekta välja näeb ja pakendi sisu

Vitekta õhukese polümeerikattega tabletid on rohelised kolmnurgakujulised tabletid, mille ühel küljele on märgitud „GSI” ja teisele number „150”.

Saadaval on järgmine pakendi suurus: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Ühendkuningriik

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.