

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vitekta 85 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 85 mg elvitegravir.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 6,2 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Groene, vijfhoekige, filmomhulde tablet met een afmeting van 8,9 mm x 8,7 mm, met aan de ene kant van de tablet "GSI" en aan de andere kant van de tablet "85" gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De gelijktijdige toediening van Vitekta met een met ritonavir gebooste proteaseremmer en met andere antiretrovirale middelen, is geïndiceerd voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1) bij volwassenen die geïnfecteerd zijn met HIV-1 zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen elvitegravir (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

Dosering

Vitekta moet worden toegediend in combinatie met een met ritonavir gebooste proteaseremmer.

De Samenstelling van de productkenmerken van de gelijktijdig toegediende en met ritonavir gebooste proteaseremmer moet worden geraadpleegd.

De aanbevolen dosis Vitekta is één tablet van 85 mg of één tablet van 150 mg, eenmaal daags oraal ingenomen met voedsel. De keuze van de dosis Vitekta hangt af van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer (zie tabel 1 en rubrieken 4.4 en 4.5). Raadpleeg voor het gebruik van de tablet van 150 mg de samenvatting van de productkenmerken voor Vitekta 150 mg tabletten.

Vitekta moet eenmaal daags als volgt worden toegediend:

- óf op hetzelfde tijdstip als een eenmaal daags toegediende en met ritonavir gebooste proteaseremmer
- óf samen met de eerste dosis van een tweemaal daags toegediende en met ritonavir gebooste proteaseremmer.

Tabel 1: Aanbevolen doseringsschema's

Dosis Vitekta	Dosis van gelijktijdig toegediende en met ritonavir gebooste proteaseremmer
85 mg eenmaal daags	atazanavir 300 mg en ritonavir 100 mg eenmaal daags
	lopinavir 400 mg en ritonavir 100 mg tweemaal daags
150 mg eenmaal daags	darunavir 600 mg en ritonavir 100 mg tweemaal daags
	fosamprenavir 700 mg en ritonavir 100 mg tweemaal daags

Er zijn geen gegevens voor aanbeveling van het gebruik van Vitekta met andere doseringsfrequenties of HIV-1-proteaseremmers dan die in tabel 1 worden weergegeven.

Overgeslagen dosis

Wanneer de patiënt een dosis Vitekta heeft overgeslagen en dit binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Vitekta zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Vitekta heeft overgeslagen en dit later dan 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor de volgende dosis, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Vitekta overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een dosisaanbeveling voor patiënten ouder dan 65 jaar gedaan kan worden (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Vitekta noodzakelijk voor patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A) of matig-ernstige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Vitekta noodzakelijk. Elvitegravir is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van elvitegravir bij kinderen in de leeftijd van 0 tot jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Vitekta dient oraal, eenmaal daags, met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De filmomhulde tablet mag niet worden gekauwd of fijn gemaakt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met de volgende geneesmiddelen vanwege het potentieel voor verlies van virologische respons en mogelijke ontwikkeling van resistentie (zie rubriek 4.5):

- anticonvulsiva: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne
- antimycobacteriële middelen: rifampicine
- kruidengeneesmiddelen: St. Janskruid (*Hypericum perforatum*)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Het gebruik van Vitekta met andere HIV-1-proteaseremmers of doseringsfrequenties dan die in tabel 1 worden weergegeven, kunnen resulteren in ontoereikende of verhoogde plasmaconcentraties van elvitegravir en/of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Resistentie

Elvitegravirresistente virussen vertonen in de meeste gevallen kruisresistentie tegen de integrase strand-transfer-remmer raltegravir (zie rubriek 5.1).

Elvitegravir heeft een relatief lage genetische barrière tegen resistentie. Als gevolg daarvan moet Vitekta, indien mogelijk, worden toegediend met een volledig werkzame en met ritonavir gebooste proteaseremmer en een tweede volledig werkzaam antiretroviraal middel om de kans op virologisch falen en ontwikkeling van resistentie tot een minimum te beperken (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Elvitegravir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A. Gelijktijdige toediening van Vitekta met sterke CYP3A-inductoren (onder andere met St. Janskruid [*Hypericum perforatum*], rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van Vitekta met matig sterke CYP3A-inductoren (waaronder efavirenz en bosentan) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Vanwege de noodzaak van gelijktijdige toediening van Vitekta met een met ritonavir gebooste proteaseremmer moeten voorschrijvende artsen de samenvatting van de productkenmerken raadplegen van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer en ritonavir voor een beschrijving van gecontra-indiceerde geneesmiddelen en andere significante geneesmiddeleninteracties die mogelijk levensbedreigende bijwerkingen kunnen veroorzaken of verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie.

Atazanavir/ritonavir en lopinavir/ritonavir blijken te leiden tot een significante stijging van de plasmaconcentraties van elvitegravir (zie rubriek 4.5). Bij gebruik in combinatie met atazanavir/ritonavir en lopinavir/ritonavir moet de dosis Vitekta worden verlaagd van 150 mg eenmaal daags tot 85 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van Vitekta en aanverwante werkzame stoffen: Vitekta moet worden gebruikt in combinatie met een met ritonavir gebooste proteaseremmer. Vitekta mag niet worden gebruikt in combinatie met een proteaseremmer die met een ander middel wordt geboost, omdat er voor dergelijke combinaties geen doseringsaanbevelingen zijn opgesteld. Wanneer elvitegravir met een ander middel dan ritonavir wordt geboost, kan dit resulteren in suboptimale plasmaconcentraties van elvitegravir en/of de proteaseremmer, wat leidt tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie.

Vitekta mag niet worden gebruikt in combinatie met producten die elvitegravir of andere farmacokinetische versterkers dan ritonavir bevatten.

Vereisten met betrekking tot anticonceptie

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten ofwel een hormonaal anticonceptivum gebruiken dat ten minste 30 µg ethinyloestradiol bevat en dat norgestimaat als het progestageen bevat, ofwel een alternatieve, betrouwbare anticonceptiemethode toepassen (zie rubrieken 4.5 en 4.6). Gelijktijdige toediening van elvitegravir met orale anticonceptiva die andere progestagenen dan norgestimaat bevatten, is niet onderzocht en dient daarom te worden vermeden.

Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsubstitutie therapie moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogeendeficiëntie (zie rubriek 4.5).

Opportunistische infecties

Patiënten die Vitekta of een andere antiretrovirale therapie krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van de HIV-infectie blijven ontwikkelen en moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met HIV-geassocieerde aandoeningen.

Patiënten met HIV en gelijktijdige infectie met het hepatitis B- of C-virus

Patiënten met chronische hepatitis B of C die antiretrovirale therapie krijgen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale leverbijwerkingen.

Artsen dienen de geldende richtlijnen voor de behandeling van HIV te raadplegen voor de optimale behandeling van HIV-infectie bij patiënten met gelijktijdige infectie met het hepatitis B-virus (HBV).

Leverziekte

Elvitegravir is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Bij patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A) of matig-ernstige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Vitekta noodzakelijk (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, vertonen vaker leverfunctie-afwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) en dienen conform de standaardprocedures gecontroleerd te worden. Als zich bij dergelijke patiënten aanwijzingen voordoen van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld wanneer klinisch aangewezen is.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aanbevolen om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Hulpstoffen

Vitekta bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel derhalve niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Interacties met CYP3A-inductoren

Elvitegravir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A (zie rubriek 5.2). Geneesmiddelen die sterke (leidend tot een > 5-voudige toename van de klaring van het substraat) of matig-sterke (leidend tot een 2- tot 5-voudige toename van de klaring van het substraat) CYP3A-inductoren zijn, verlagen naar verwachting de plasmaconcentraties van elvitegravir.

Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd

Gelijktijdige toediening van Vitekta met geneesmiddelen die sterke CYP3A-inductoren zijn, is gecontra-indiceerd aangezien de verwachte daling van de plasmaconcentraties van elvitegravir kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie tegen elvitegravir (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

Gelijktijdige toediening van Vitekta met geneesmiddelen die matig-sterke CYP3A-inductoren zijn (waaronder efavirenz en bosentan), wordt afgeraden aangezien de verwachte daling van de plasmaconcentraties van elvitegravir kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie tegen elvitegravir (zie rubriek 4.4).

Interacties waarbij dosisaanpassing van Vitekta vereist is

Elvitegravir ondergaat oxidatieve en metabolisering door CYP3A (belangrijkste route) en glucuronidatie door UGT1A1/3-enzymen (minder belangrijke route). Gelijktijdige toediening van Vitekta met geneesmiddelen die krachtige UGT1A1/3-remmers zijn, kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van elvitegravir en het is mogelijk dat de dosis moet worden aangepast. Atazanavir/ritonavir en lopinavir/ritonavir (krachtige UGT1A1/3-remmers) blijken bijvoorbeeld te leiden tot een significante stijging van de plasmaconcentraties van elvitegravir (zie tabel 2). Bij gebruik in combinatie met atazanavir/ritonavir en lopinavir/ritonavir moet de dosis Vitekta dienovereenkomstig worden verlaagd van 150 mg eenmaal daags tot 85 mg eenmaal daags (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Andere interacties

Elvitegravir is een matig-sterke inductor en heeft het potentieel om CYP2C9 en/of induceerbare UGT-enzymen te induceren. Als gevolg daarvan kan elvitegravir de plasmaconcentratie van substraten van CYP2C9 (zoals warfarine) of UGT (zoals ethinyloestradiol) verlagen. Daarnaast heeft *in-vitro*-onderzoek laten zien dat elvitegravir een zwakke tot matig-sterke inductor is van CYP1A2-, CYP2C19- en CYP3A-enzymen. Elvitegravir zou ook het potentieel hebben om een zwakke tot matig-sterke inductor te zijn van CYP2B6- en CYP2C8-enzymen, aangezien deze enzymen op een vergelijkbare manier als CYP2C9 en CYP3A gereguleerd worden. Klinische gegevens hebben echter aangetoond dat er geen klinisch relevante veranderingen zijn in de blootstelling aan methadon (dat voornamelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2B6 en CYP2C19) na gelijktijdige toediening met geboost elvitegravir *versus* toediening van alleen methadon (zie tabel 2).

Elvitegravir is *in vitro* een substraat van OATP1B1 en OATP1B3 en een remmer van OATP1B3. De relevantie van deze interacties *in vivo* is niet duidelijk.

Interacties tussen elvitegravir en potentieel gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden hieronder weergegeven in tabel 2 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”). Deze interacties zijn gebaseerd op onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties of voorspelde interacties vanwege de verwachte omvang van interactie en de kans op ernstige bijwerkingen of verlies van therapeutisch effect.

Bij het onderzoek naar interacties werd het effect op Vitekta bepaald door de farmacokinetiek van geboost elvitegravir (met gebruikmaking van óf ritonavir óf cobicistat als farmacokinetische versterker) te vergelijken bij af- en aanwezigheid van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Er zijn geen interacties onderzocht met elvitegravir zonder booster. Behalve waar dat in tabel 2 wordt vermeld, was de dosis van geboost elvitegravir of gelijktijdig toegediend geneesmiddel gelijk of deze nu alleen of in combinatie werden toegediend. De farmacokinetische parameters van de proteaseremmers die in tabel 2 worden weergegeven, werden geëvalueerd in aanwezigheid van ritonavir.

Hoewel het mogelijk is dat er geen feitelijke of voorspelde interacties zijn tussen een geneesmiddel en elvitegravir, kunnen er interacties zijn tussen een geneesmiddel en ritonavir en/of de proteaseremmer die gelijktijdig met elvitegravir wordt toegediend. De voorschrijvende arts moet altijd de samenvatting van de productkenmerken van ritonavir of van de proteaseremmer raadplegen.

Tabel 2: Interacties tussen elvitegravir en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
HIV-proteaseremmers		
Atazanavir (300 mg eenmaal daags) Elvitegravir (200 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Atazanavir/ritonavir bleek te leiden tot een significante stijging van de plasmaconcentraties van elvitegravir. Elvitegravir: AUC: ↑ 100% C _{max} : ↑ 85% C _{min} : ↑ 188% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35%	Bij gebruik in combinatie met atazanavir moet de dosis Vitekta 85 mg eenmaal daags zijn. Bij gebruik in combinatie met Vitekta is de aanbevolen dosis atazanavir 300 mg samen met ritonavir 100 mg, beide eenmaal daags. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor doseringsaanbevelingen voor gelijktijdige toediening met andere doses van atazanavir (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
Atazanavir (300 mg eenmaal daags) Elvitegravir (85 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↑ 38%* Atazanavir: AUC: ↔** C_{max}: ↔** C_{min}: ↔** * in vergelijking met elvitegravir/ritonavir 150/100 mg eenmaal daags. ** in vergelijking met atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags.	
Darunavir (600 mg tweemaal daags) Elvitegravir (125 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg tweemaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 17%	Bij gebruik in combinatie met darunavir moet de dosis Vitekta 150 mg eenmaal daags zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor doseringsaanbevelingen voor gelijktijdige toediening met andere doses van darunavir (zie rubriek 4.2).
Fosamprenavir (700 mg tweemaal daags) Elvitegravir (125 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg tweemaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Fosamprenavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Bij gebruik in combinatie met fosamprenavir moet de dosis Vitekta 150 mg eenmaal daags zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor doseringsaanbevelingen voor gelijktijdige toediening met andere doses van fosamprenavir (zie rubriek 4.2).
Lopinavir/ritonavir (400/100 mg tweemaal daags) Elvitegravir (125 mg eenmaal daags)	Lopinavir/ritonavir bleek te leiden tot een significante stijging van de plasmaconcentraties van elvitegravir. Elvitegravir: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 52% C_{min}: ↑ 138% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8%	Bij gebruik in combinatie met lopinavir/ritonavir moet de dosis Vitekta 85 mg eenmaal daags zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor doseringsaanbevelingen voor gelijktijdige toediening met andere doses van lopinavir/ritonavir (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
Tipranavir (500 mg tweemaal daags) Elvitegravir (200 mg eenmaal daags) Ritonavir (200 mg tweemaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tipranavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11%	Omdat er onvoldoende klinische gegevens zijn, wordt de combinatie van elvitegravir met tipranavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).
NRTI's		
Didanosine (400 mg eenmaal daags) Elvitegravir (200 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Didanosine: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 16%	Aangezien didanosine op een lege maag wordt toegediend, moet didanosine ten minste één uur vóór of twee uur na Vitekta (dat met voedsel wordt toegediend) worden toegediend. Klinische controle wordt aanbevolen.
Zidovudine (300 mg tweemaal daags) Elvitegravir (200 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zidovudine: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met zidovudine.
Stavudine (40 mg eenmaal daags) Elvitegravir (200 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Stavudine: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met stavudine.
Abacavir (600 mg eenmaal daags) Elvitegravir (200 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abacavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met abacavir.
Tenofovir disoproxilfumaraat (300 mg eenmaal daags) Emtricitabine (200 mg eenmaal daags) Elvitegravir (50 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met tenofovirdisoproxilfumaraat of met emtricitabine.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C_{max} , C_{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
NNRTI's		
Efavirenz	Interactie met elvitegravir niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van efavirenz en elvitegravir leidt naar verwachting tot verlaagde plasmaconcentraties van elvitegravir, wat kan resulteren in verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Etravirine (200 mg tweemaal daags) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Etravirine: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met etravirine.
Nevirapine	Interactie met elvitegravir niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van nevirapine en elvitegravir leidt naar verwachting tot verlaagde plasmaconcentraties van elvitegravir, wat kan resulteren in verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine	Interactie met elvitegravir niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van elvitegravir en rilpivirine leidt naar verwachting niet tot gewijzigde plasmaconcentraties van elvitegravir en daarom is geen dosisaanpassing van Vitekta vereist.
CCR5-antagonisten		
Maraviroc (150 mg tweemaal daags) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Maraviroc: [§] AUC: ↑ 186% C_{max} : ↑ 115% C_{min} : ↑ 323%	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met maraviroc. [§] De blootstelling aan maraviroc wordt significant verhoogd door de remming van CYP3A door ritonavir.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
ANTACIDA		
Magnesium-/aluminiumbevattende antacidumsuspensie (enkelvoudige dosis van 20 ml) Elvitegravir (50 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir (antacidumsuspensie gegeven ± 4 uur ten opzichte van toediening van elvitegravir): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir (gelijktijdige toediening van antacidum): AUC: ↓ 45% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 41%	De plasmaconcentraties van elvitegravir zijn met antacida lager door lokale complexvorming in het maag-darmkanaal en niet door veranderingen van de pH in de maag. Het wordt aanbevolen om de toediening van Vitekta en van antacida met een interval van ten minste 4 uur gescheiden te houden.
VOEDINGSSUPPLEMENTEN		
Multivitaminesupplementen	Interactie met elvitegravir niet onderzocht.	Omdat het effect van kationische complexvorming van elvitegravir niet kan worden uitgesloten wanneer Vitekta gelijktijdig met multivitaminesupplementen wordt toegediend, wordt aanbevolen om de toediening van Vitekta en van multivitaminesupplementen met een interval van ten minste 4 uur gescheiden te houden.
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon (80-120 mg eenmaal daags) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met methadon.
Buprenorfine/naloxon (16/4 mg tot 24/6 mg dagelijks) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorfine: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↑ 12% C _{min} : ↑ 66% Naloxon: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met buprenorfine/naloxon.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
ANTI-INFECTIVA		
Antimycotica		
Ketoconazol (200 mg tweemaal daags) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67% ↑ Ketoconazol [§]	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met ketoconazol. [§] De blootstelling aan ketoconazol wordt verhoogd door de remming van CYP3A door ritonavir.
HCV-proteaseremmers		
Telaprevir (750 mg driemaal daags)/ Elvitegravir (85 mg eenmaal daags) Atazanavir (300 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Telaprevir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 40%* *In vergelijking met atazanavir/ritonavir 300/100 mg plus elvitegravir 85 mg eenmaal daags.	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met ritonavir-geboost atazanavir plus telaprevir.
Antimycobacteriële middelen		
Rifabutine (150 mg eenmaal om de andere dag) Elvitegravir (300 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* Rifabutine: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔**	Gelijktijdige toediening van Vitekta en rifabutine wordt niet aanbevolen. Als toediening van de combinatie nodig is, is de aanbevolen dosis rifabutine 3 maal per week 150 mg, op vaste dagen (bijv. op maandag-woensdag-vrijdag).
	25-O-desacetyl-rifabutine: [§] AUC: ↑ 851%** C _{max} : ↑ 440%** C _{min} : ↑ 1.836%** *in vergelijking met elvitegravir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags. **in vergelijking met rifabutine 300 mg eenmaal daags. De totale antimycobacteriële activiteit was gestegen met 50%.	Er is geen dosisaanpassing van Vitekta vereist bij gelijktijdige toediening met een verlaagde dosis rifabutine. Een verdere dosisverlaging van rifabutine is niet onderzocht. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat een dosis van tweemaal per week 150 mg geen optimale blootstelling aan rifabutine geeft, waardoor een risico ontstaat op rifamycine-resistentie en falen van de behandeling. [§] De blootstelling aan 25-O-desacetyl-rifabutine wordt verhoogd door de remming van CYP3A door ritonavir.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C_{max} , C_{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
ANTICOAGULANTIA		
Warfarine	Interactie met elvitegravir niet onderzocht. De concentraties van warfarine kunnen worden beïnvloed bij gelijktijdige toediening met elvitegravir.	Het wordt aanbevolen om de INR (<i>international normalised ratio</i>) te controleren bij gelijktijdige toediening met Vitekta. De INR dient na het stoppen van de behandeling met Vitekta nog enige weken te worden gecontroleerd.
H₂-RECEPTORANTAGONISTEN		
Famotidine (40 mg eenmaal daags) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met famotidine.
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS		
Rosuvastatine (enkelvoudige dosis 10 mg) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rosuvastatine: AUC: ↑ 38% C_{max}: ↑ 89% C_{min}: ↑ 43%	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met rosuvastatine.
Atorvastatine Fluvastatine Pitavastatine Pravastatine	Interactie met elvitegravir niet onderzocht. Naar verwachting veranderen de plasmaconcentraties van OATP-substraten niet bij gelijktijdige toediening van elvitegravir. Naar verwachting veranderen de plasmaconcentraties van elvitegravir niet bij gelijktijdige toediening van OATP-substraten/-remmers.	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine of pravastatine.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Norgestimaat (0,180/0,215 mg eenmaal daags) Ethinyloestradiol (0,025 mg eenmaal daags) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Cobicistat (150 mg eenmaal daags) ¹	Norgestimaat: AUC: ↑ 126% C _{max} : ↑ 108% C _{min} : ↑ 167% Ethinyloestradiol: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Vitekta en een hormonaal anticonceptivum. Het hormonale anticonceptivum moet ten minste 30 µg ethinyloestradiol en norgestimaat als het progestageen bevatten, of patiënten moeten een alternatieve, betrouwbare anticonceptiemethode toepassen (zie rubrieken 4.4 en 4.6). De langetermijneffecten van substantiële stijgingen van de blootstelling aan progesteron zijn niet bekend. Gelijktijdige toediening van elvitegravir met orale anticonceptiva die andere progestagenen dan norgestimaat bevatten, is niet onderzocht en dient daarom te worden vermeden.
PROTONPOMPREMMERS		
Omeprazol (40 mg eenmaal daags) Elvitegravir (50 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met omeprazol.

¹ Dit onderzoek werd uitgevoerd met de tabletten vaste-dosiscombinatie van elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxil.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Het gebruik van Vitekta moet gepaard gaan met het gebruik van effectieve anticonceptie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte klinische gegevens over het gebruik van elvitegravir bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van elvitegravir wat betreft reproductietoxiciteit. De maximale blootstellingen die bij konijnen werden onderzocht, waren echter niet hoger dan de therapeutische blootstellingen (zie rubriek 5.3).

Vitekta mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met elvitegravir noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of elvitegravir/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij ratten blijkt dat elvitegravir in melk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Derhalve mag Vitekta niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Om het overdragen van HIV op de baby te voorkomen is het raadzaam dat met HIV geïnfecteerde vrouwen hun baby in geen geval borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van elvitegravir op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van elvitegravir op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van elvitegravir op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op gegevens van een gecontroleerd klinisch onderzoek (GS-US-183-0145), waarbij 712 met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen die al met een antiretroviraal middel werden behandeld, elvitegravir (n = 354) of raltegravir (n = 358) kregen die elk werden toegediend met een basisbehandeling die bestond uit een volledig werkzame en met ritonavir gebooste proteaseremmer en andere antiretrovirale middelen. Van deze 712 patiënten kregen er 543 (269 elvitegravir en 274 raltegravir) en 439 (224 elvitegravir en 215 raltegravir) respectievelijk ten minste 48 en 96 weken behandeling.

De meest gemelde bijwerkingen van elvitegravir waren diarree (7,1%) en misselijkheid (4,0%) (zie tabel 3).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van elvitegravir op basis van ervaring uit klinisch onderzoek worden hierna in tabel 3 genoemd, per lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) of soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabel 3: Samenvatting in tabelvorm van bijwerkingen van elvitegravir op basis van ervaring uit klinisch onderzoek GS-US-183-0145 gedurende 96 weken

Frequentie	Bijwerking
Psychische stoornissen:	
Soms	suïcidale gedachten en zelfmoordpoging (bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of psychische stoornis), depressie, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen:	
Vaak	hoofdpijn
Soms	duizeligheid, paresthesie, slaperigheid, dysgeusie
Mag- en darmstelselaandoeningen:	
Vaak	abdominale pijn, diarree, braken, misselijkheid
Soms	dyspepsie, abdominale distensie, flatulentie
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
Vaak	huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
Vaak	vermoeidheid

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Diarree

In onderzoek GS-US-183-0145 werd diarree gemeld als bijwerking bij 7,1% van de personen in de elvitegravirgroep en bij 5,3% van de personen in de raltegravirgroep. Bij deze personen was diarree mild tot matig-ernstig en de diarree leidde niet tot stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 18 jaar. Vitekta wordt niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in paragraaf V.

4.9 Overdosering

Bij een overdosering moet de patiënt op verschijnselen van toxiciteit gecontroleerd worden. Behandeling van overdosering met elvitegravir bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van vitale functies en ook observatie van de klinische toestand van de patiënt.

Er is geen specifiek tegengif voor overdosering met elvitegravir. Omdat elvitegravir in hoge mate gebonden is aan plasmaproteïnen, is het onwaarschijnlijk dat het in significante mate verwijderd wordt door middel van hemodialyse of peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, overige antivirale middelen. ATC-code: J05AX11.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Elvitegravir is een HIV-1 integrase strand-transfer-remmer (INSTI). Integrase is een door HIV-1 gecodeerd enzym dat nodig is voor de virusreproductie. Remming van integrase voorkomt de integratie van HIV-1-DNA in het genomisch DNA van de gastheer, waardoor de vorming van het HIV-1-provirus en de propagatie van de virusinfectie worden geblokkeerd. Elvitegravir heeft geen remmende werking op de humane topo-isomerasen I of II.

Antivirale werking *in vitro*

De antivirale werking van elvitegravir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van HIV-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellen, monocytair/macrofage cellen en lymfocyten uit perifere bloed. De waarden voor de 50% effectieve concentraties (EC₅₀) lagen in het bereik van 0,02 tot

1,7 nM. Elvitegravir vertoonde antivirale werking in celkweken tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F, G en O (EC₅₀-waarden varieerden van 0,1 tot 1,3 nM) en tegen HIV-2 (EC₅₀: 0,53 nM). De antivirale *in-vitro*-werking van elvitegravir in combinatie met antiretrovirale geneesmiddelen van de klassen van nucleos(t)ide reverse transcriptaseremmer (NRTI), non-nucleoside reverse transcriptaseremmer (NNRTI), proteaseremmer (PI), integrase strand-transfer-remmer, fusieremmer of CCR5-coreceptorantagonist vertoonde geen antagonisme.

Elvitegravir vertoonde *in vitro* geen remmende werking op de replicatie van HBV of HCV.

Resistentie

In celkweken

Er werden HIV-1-isolaten met een verminderde gevoeligheid voor elvitegravir geselecteerd in celkweken. Fenotypische resistentie tegen elvitegravir werd het meest geassocieerd met de primaire integrasesubstituties T66I, E92Q en Q148R. Andere integrasesubstituties die in celkweekselecties werden waargenomen, waren onder meer H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q en R263K.

Kruisresistentie

Elvitegravirresistente virussen vertonen diverse graden van kruisresistentie tegen de integrase strand-transfer-remmer raltegravir, al naargelang het type en het aantal substituties. Virussen die de T66I/A-substituties tot expressie brengen, blijven gevoelig voor raltegravir, terwijl de meeste andere patronen van elvitegravir-geassocieerde substituties gepaard gaan met een verminderde gevoeligheid voor raltegravir. Met uitzondering van Y143C/R/H gaat HIV-1 met de primaire raltegravir-geassocieerde substituties T66K, Q148H/K/R of N155H in integrase gepaard met een verminderde gevoeligheid voor elvitegravir.

Bij al eerder behandelde patiënten

In een analyse van HIV-1-isolaten van personen met falende behandeling in onderzoek GS-US-183-0145 tot en met week 96 werd de ontwikkeling van een of meer primaire aan elvitegravir-resistentie geassocieerde substituties waargenomen bij 23 van de 86 personen met evalueerbare genotypische gegevens van gepaarde isolaten bij aanvang en na falende behandeling met elvitegravir (23/351 met elvitegravir behandelde personen; 6,6%). Soortgelijke percentages van ontwikkeling van resistentie tegen raltegravir kwamen voor in de HIV-1 van personen behandeld met raltegravir (26/351 met raltegravir behandelde personen; 7,4%). De meest voorkomende substituties die optraden in HIV-1-isolaten van met elvitegravir behandelde personen waren T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) en N155H (n = 5) in integrase. Bij fenotypische analyses van HIV-1-isolaten met resistentiesubstituties van met elvitegravir behandelde personen hadden 14/20 (70%) personen een verminderde gevoeligheid voor elvitegravir en 12/20 (60%) hadden een verminderde gevoeligheid voor raltegravir.

Klinische ervaring

Bij al eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten

De werkzaamheid van elvitegravir is voornamelijk gebaseerd op de analyses tot en met 96 weken van één gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek, onderzoek GS-US-183-0145, bij al eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten (n = 702).

In onderzoek GS-US-183-0145 werden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar het krijgen van óf elvitegravir (150 mg of 85 mg) eenmaal daags óf raltegravir 400 mg tweemaal daags, elk toegediend met een basisbehandeling met een volledig werkzame en met ritonavir gebooste proteaseremmer (ofwel atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir of tipranavir) en een tweede middel. De basisbehandeling werd geselecteerd door de onderzoeker op basis van genotypische/fenotypische resistentietests en de voorgeschiedenis van antiretrovirale behandeling. De randomisatie werd gestratificeerd naar screening op HIV-1 RNA-spiegel (≤ 100.000 kopieën/ml of > 100.000 kopieën/ml) en naar de klasse van het tweede middel (NRTI of andere klassen). In beide behandelingsgroepen werd de virologische respons beoordeeld. Virologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een niet-detecteerbare virusbelasting (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml).

De uitgangskkenmerken en de behandelingsresultaten tot en met 96 weken voor onderzoek GS-US-183-0145 worden weergegeven in respectievelijk tabel 4 en tabel 5.

Tabel 4: Demografische gegevens en uitgangskkenmerken van de ziekte voor al eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde volwassen personen in onderzoek GS-US-183-0145

	Elvitegravir + basisbehandeling n = 351	Raltegravir + basisbehandeling n = 351
Demografische gegevens		
Mediane leeftijd, jaar (min-max)	44 (20-78)	45 (19-74)
Geslacht		
Man	83,2%	80,9%
Vrouw	16,8%	19,1%
Etniciteit		
Blank	60,1%	61,4%
Zwart/Afrikaans Amerikaans	35,6%	32,2%
Aziatisch	2,6%	1,4%
Overige	1,7%	2,0%
Ziektekenmerken in de uitgangssituatie		
Mediaan HIV-1 RNA (spreiding) log ₁₀ kopieën/ml plasma in de uitgangssituatie	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Percentage personen met virusbelasting > 100.000 kopieën/ml	25,6	25,6
Mediane CD4 ⁺ -celtelling (spreiding), cellen/mm ³ in de uitgangssituatie	227,0 (2,9-1.374,0)	215,0 (1,0-1.497,0)
Percentage personen met CD4 ⁺ -celtelling ≤ 200 cellen/mm ³	44,4	44,9
Score genotypische gevoeligheid in de uitgangssituatie ^a		
0	1%	< 1%
1	14%	15%
2	81%	83%
3	3%	2%

a Scores voor genotypische gevoeligheid worden berekend door de waarden van gevoeligheid van de geneesmiddelen op te tellen (1 = gevoelig; 0 = verminderde gevoeligheid) van alle geneesmiddelen van de basisbehandeling in de uitgangssituatie.

Tabel 5: Virologisch resultaat van de gerandomiseerde behandeling van onderzoek GS-US-183-0145 in week 48 en week 96 (snapshot-analyse)^a

	Week 48		Week 96	
	Elvitegravir + basis- behandeling n = 351	Raltegravir + basis- behandeling n = 351	Elvitegravir + basis- behandeling n = 351	Raltegravir + basis- behandeling n = 351
Virologisch succes HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml	60%	58%	52%	53%
Verskil in behandelingen	2,2% (95%-BI = -5,0%, 9,3%)		-0,5% (95%-BI = -7,9%, 6,8%)	
Virologisch falen^b	33%	32%	36%	31%
Geen virologische gegevens in het week 48- of week 96-venster	7%	11%	12%	16%
Onderzoeksgenees- middel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden ^c	2%	5%	3%	7%
Onderzoeksgenees- middel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml ^d	4%	5%	8%	9%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgenees- middel wordt nog ingenomen	1%	1%	1%	1%

a Het week 48-venster ligt tussen dag 309 en dag 364 (inclusief); het week 96-venster ligt tussen dag 645 en 700 (inclusief).

b Dit zijn personen die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48- of week 96-venster, personen die vroegtijdig stopten vanwege uitblijven of verlies van werkzaamheid, personen die een virusbelasting ≥ 50 kopieën/ml hadden op het moment van wijziging in de basisbehandeling, personen die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of uitblijven of verlies van werkzaamheid stopten en op het moment van stoppen een virusbelasting van ≥ 50 kopieën/ml hadden.

c Dit zijn patiënten die stopten vanwege een bijwerking of overlijden op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens bij behandeling gedurende het opgegeven venster.

d Dit zijn personen die stopten om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of uitblijven of verlies van werkzaamheid, bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up, enz.

Elvitegravir was niet-inferieur in het bereiken van HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml ten opzichte van raltegravir.

Bij personen met een score van ≤ 1 voor genotypische gevoeligheid had 76% en 69% in week 48 HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml in respectievelijk de behandelingsgroep met elvitegravir en de behandelingsgroep met raltegravir. Bij personen met een score van > 1 voor genotypische gevoeligheid had 57% en 56% in week 48 HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml in respectievelijk de behandelingsgroep met elvitegravir en de behandelingsgroep met raltegravir.

In onderzoek GS-US-183-0145 bedroeg de gemiddelde stijging in $CD4^+$ -celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde in week 96 bij de met elvitegravir behandelde patiënten 205 cellen/mm³ en bij de met raltegravir behandelde patiënten 198 cellen/mm³.

In onderzoek GS-US-183-0145 vertoonden analyses van subgroepen naar gelijktijdig toegediende proteaseremmer soortgelijke percentages van virologisch succes voor elvitegravir en raltegravir binnen elke proteaseremmer-subgroep in week 48 en 96 (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml) (tabel 6).

Tabel 6: Virologisch succes naar gelijktijdig toegediende proteaseremmer in onderzoek GS-US-183-0145 in week 48 en week 96 (snapshot-analyse)

			Elvitegravir versus raltegravir
HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml, n/N (%)	Elvitegravir (N = 351)	Raltegravir (N = 351)	Verskil in percentages (95%-BI)^a
Virologisch succes in week 48			
Darunavir/ritonavir	126/202 (62,4%)	122/207 (58,9%)	3,4% (-6,0% tot 12,9%)
Lopinavir/ritonavir	39/68 (57,4%)	37/68 (54,4%)	2,9% (-13,7% tot 19,6%)
Atazanavir/ritonavir	34/61 (55,7%)	28/51 (54,9%)	0,8% (-17,7% tot 19,3%)
Fosamprenavir/ritonavir	8/14 (57,1%)	10/18 (55,6%)	1,6% (-33,0% tot 36,2%)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0%)	5/7 (71,4%)	-21,4% (-73,6% tot 30,7%)
Virologisch succes in week 96			
Darunavir/ritonavir	105/202 (52,0%)	112/207 (54,1%)	-2,1% (-11,8% tot 7,5%)
Lopinavir/ritonavir	36/68 (52,9%)	37/68 (54,4%)	-1,5% (-18,2% tot 15,3%)
Atazanavir/ritonavir	33/61 (54,1%)	23/51 (45,1%)	9,0% (-9,5% tot 27,5%)
Fosamprenavir/ritonavir	7/14 (50,0%)	11/18 (61,1%)	-11,1% (-45,7% tot 23,4%)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0%)	5/7 (42,9%)	7,1% (-47,1% tot 61,4%)

a Het verschil in percentages en 95%-BI tussen gerandomiseerde behandelingsgroepen is gebaseerd op normale approximatie.

Hoewel beperkt door het kleine aantal vrouwen in onderzoek GS-US-183-0145, liet analyse van subgroepen per geslacht zien dat de percentages van virologisch succes bij vrouwen in week 48 en 96 (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml) in de behandelingsgroep met elvitegravir numeriek lager waren dan in de behandelingsgroep met raltegravir. De percentages van virologisch succes in week 48 bedroegen voor elvitegravir en raltegravir respectievelijk 47,5% (28/59) en 62,7% (42/67) (verschil: -12,3% [95%-BI: -30,1% tot 5,5%]) voor vrouwen en respectievelijk 62,3% (182/292) en 56,3% (160/284) (verschil: 5,3% [95%-BI: -2,5% tot 13,2%]) voor mannen. De percentages van virologisch succes in week 96 bedroegen voor elvitegravir en raltegravir respectievelijk 39,0% (23/59) en 52,2% (35/67) (verschil: -8,4% [95%-BI: -26,1% tot 9,2%]) voor vrouwen en respectievelijk 55,1% (161/292) en 53,2% (151/284) (verschil: 1,5% [95%-BI: -6,5% tot 9,6%]) voor mannen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met elvitegravir in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij behandeling van HIV-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van met ritonavir geboost elvitegravir met voedsel aan met HIV-1 geïnfecteerde personen werden piekplasmaconcentraties van elvitegravir waargenomen 4 uur na toediening. Na toediening van meerdere doses van elvitegravir plus een met ritonavir gebooste proteaseremmer (150 mg elvitegravir met darunavir of fosamprenavir; 85 mg elvitegravir met atazanavir of lopinavir) aan met HIV-1 geïnfecteerde personen bedroegen de gemiddelde C_{max} , AUC_{tau} en C_{dal}

(gemiddelde $\pm$ SD) voor elvitegravir bij *steady-state* respectievelijk $1,4 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en $0,38 \pm 0,22$ $\mu\text{g/ml}$. De absolute, orale biologische beschikbaarheid is niet vastgesteld.

In vergelijking met toediening in nuchtere toestand leidde toediening van geboost elvitegravir als de combinatie met een vaste dosis van 150 mg elvitegravir/150 mg cobicistat/200 mg emtricitabine/245 mg tenofoviridisoproxil met een lichte maaltijd (ca. 373 kcal, 20% vet) of met een vetrijke maaltijd (ca. 800 kcal, 50% vet) tot verhoogde blootstellingen aan elvitegravir. Voor elvitegravir stegen de C_{max} en AUC_{tau} met respectievelijk 22% en 36% bij een lichte maaltijd, en met 56% en 91% bij een vetrijke maaltijd.

Distributie

Elvitegravir is voor 98-99% gebonden aan humane plasmaproteïnen en de binding is onafhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel binnen het bereik van 1,0 ng/ml tot 1,6 $\mu\text{g/ml}$. De gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in plasma tot die in bloed bedroeg 1,37.

Biotransformatie

Elvitegravir ondergaat oxidatieve metabolisering door CYP3A (belangrijkste route) en glucuronidatie door UGT1A1/3-enzymen (minder belangrijke route).

Ritonavir remt CYP3A, waardoor de plasmaconcentraties van elvitegravir aanzienlijk stijgen. Toediening van eenmaal daags ritonavir (20–200 mg) leidt tot een toename van de blootstelling aan elvitegravir na herhaalde eenmaal daagse toediening, waarbij de blootstelling aan elvitegravir een plateau bereikt met ongeveer 100 mg ritonavir. Een verdere toename van de dosis van ritonavir resulteert niet in een verdere toename van de blootstelling aan elvitegravir. Vitekta is uitsluitend geïndiceerd voor gebruik bij gelijktijdige toediening met ritonavir als booster.

De gemiddelde *steady-state* blootstelling (AUC_{tau}) van elvitegravir zonder booster is $\sim 20\%$ lager na toediening van meerdere doses *versus* een enkele dosis, wat duidt op een bescheiden auto-inductie van zijn metabolisering. Met ritonavir (100 mg) als booster wordt een netto remmend effect van de metabolisering van elvitegravir waargenomen met significant toegenomen systemische blootstellingen (AUC 20 maal hoger), hoge dalconcentraties en langere mediane eliminatiehalfwaardetijd (9,5 *versus* 3,5 uur).

Na orale toediening van een enkele dosis van met ritonavir geboost $[^{14}\text{C}]$ -elvitegravir was elvitegravir de predominante soort in plasma, die ca. 94% en 61% van de circulerende radioactiviteit vertegenwoordigde na respectievelijk 32 en 48 uur. Door aromatische en alifatische hydroxylering of glucuronidatie geproduceerde metabolieten zijn in zeer lage concentraties aanwezig en dragen niet bij aan de totale antivirale werking van elvitegravir.

Eliminatie

Na orale toediening van met ritonavir geboost $[^{14}\text{C}]$ -elvitegravir werd 94,8% van de dosis teruggevonden in feces, wat consistent is met de hepatobiliaire eliminatie van elvitegravir; 6,7% van de toegediende dosis werd teruggevonden in de urine als metabolieten. De mediane terminale plasmahalfwaardetijd van met ritonavir geboost elvitegravir bedraagt ca. 8,7 tot 13,7 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Plasma blootstellingen aan elvitegravir zijn niet-lineair en minder dan dosisevenredig, waarschijnlijk als gevolg van de absorptie waarbij de oplosbaarheid beperkt is.

Ouderen

De farmacokinetiek van elvitegravir is niet volledig beoordeeld bij ouderen (ouder dan 65 jaar).

Geslacht

Er zijn voor geboost elvitegravir geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen met betrekking tot het geslacht vastgesteld.

Etniciteit

Er zijn voor geboost elvitegravir geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen met betrekking tot etniciteit vastgesteld.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van elvitegravir bij pediatrische personen is niet vastgesteld.

Nierfunctiestoornis

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van geboost elvitegravir bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring lager dan 30 ml/min). Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van elvitegravir tussen personen met ernstige nierfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing van Vitekta noodzakelijk voor patiënten met nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Elvitegravir wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van versterkt elvitegravir bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van elvitegravir tussen personen met matig-ernstige leverfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing van Vitekta noodzakelijk voor patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis. Het effect van ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) op de farmacokinetiek van elvitegravir is niet onderzocht.

Gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus

Beperkte gegevens uit een farmacokinetische populatie-analyse (n = 56) duiden erop dat infectie met het hepatitis B- en/of C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan geboost elvitegravir.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een toegevoegd risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. De maximumdoses van elvitegravir die getest zijn in de onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen stemden overeen met blootstellingen die respectievelijk ongeveer 29 maal en 0,2 maal de therapeutische blootstelling bij de mens zijn.

Elvitegravir was negatief in een *in vitro* uitgevoerde bacteriële mutageniciteitstest (Ames-test) en negatief in een *in vivo* micronucleustest bij ratten, bij doses tot maximaal 2.000 mg/kg. In een *in-vitro*-test op chromosomale afwijkingen was elvitegravir negatief bij metabole activering; er werd echter een twijfelachtige respons waargenomen zonder activering.

Langetermijnonderzoek naar orale carcinogeniteit van elvitegravir duidde niet op enig carcinogeen potentieel bij muizen en ratten.

De werkzame stof elvitegravir is persistent in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat

Filmomhulling

Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)
Macrogol 3350 (E1521)
Polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd) (E1203)
Talk (E553B)
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting, met 30 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootte: 1 fles à 30 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/883/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vitekta 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg elvitegravir.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 10,9 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Groene, driehoekige, filmomhulde tablet met een afmeting van 10,9 mm x 10,5 mm, met aan de ene kant van de tablet “GSI” en aan de andere kant van de tablet “150” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De gelijktijdige toediening van Vitekta met een met ritonavir gebooste proteaseremmer en met andere antiretrovirale middelen, is geïndiceerd voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1) bij volwassenen die geïnfecteerd zijn met HIV-1 zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen elvitegravir (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

Dosering

Vitekta moet worden toegediend in combinatie met een met ritonavir gebooste proteaseremmer.

De Samenstelling van de productkenmerken van de gelijktijdig toegediende en met ritonavir gebooste proteaseremmer moet worden geraadpleegd.

De aanbevolen dosis Vitekta is één tablet van 85 mg of één tablet van 150 mg, eenmaal daags oraal ingenomen met voedsel. De keuze van de dosis Vitekta hangt af van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer (zie tabel 1 en rubrieken 4.4 en 4.5). Raadpleeg voor het gebruik van de tablet van 85 mg de samenvatting van de productkenmerken voor Vitekta 85 mg tabletten.

Vitekta moet eenmaal daags als volgt worden toegediend:

- óf op hetzelfde tijdstip als een eenmaal daags toegediende en met ritonavir gebooste proteaseremmer
- óf samen met de eerste dosis van een tweemaal daags toegediende en met ritonavir gebooste proteaseremmer.

Tabel 1: Aanbevolen doseringsschema's

Dosis Vitekta	Dosis van gelijktijdig toegediende en met ritonavir gebooste proteaseremmer
85 mg eenmaal daags	atazanavir 300 mg en ritonavir 100 mg eenmaal daags
	lopinavir 400 mg en ritonavir 100 mg tweemaal daags
150 mg eenmaal daags	darunavir 600 mg en ritonavir 100 mg tweemaal daags
	fosamprenavir 700 mg en ritonavir 100 mg tweemaal daags

Er zijn geen gegevens voor aanbeveling van het gebruik van Vitekta met andere doseringsfrequenties of HIV-1-proteaseremmers dan die in tabel 1 worden weergegeven.

Overgeslagen dosis

Wanneer de patiënt een dosis Vitekta heeft overgeslagen en dit binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Vitekta zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Vitekta heeft overgeslagen en dit later dan 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor de volgende dosis, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Vitekta overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een dosisaanbeveling voor patiënten ouder dan 65 jaar gedaan kan worden (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Vitekta noodzakelijk voor patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A) of matig-ernstige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Vitekta noodzakelijk. Elvitegravir is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van elvitegravir bij kinderen in de leeftijd van 0 tot jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Vitekta dient oraal, eenmaal daags, met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De filmomhulde tablet mag niet worden gekauwd of fijn gemaakt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met de volgende geneesmiddelen vanwege het potentieel voor verlies van virologische respons en mogelijke ontwikkeling van resistentie (zie rubriek 4.5):

- anticonvulsiva: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne
- antimycobacteriële middelen: rifampicine
- kruidengeneesmiddelen: St. Janskruid (*Hypericum perforatum*)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Het gebruik van Vitekta met andere HIV-1-proteaseremmers of doseringsfrequenties dan die in tabel 1 worden weergegeven, kunnen resulteren in ontoereikende of verhoogde plasmaconcentraties van elvitegravir en/of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Resistentie

Elvitegravirresistente virussen vertonen in de meeste gevallen kruisresistentie tegen de integrase strand-transfer-remmer raltegravir (zie rubriek 5.1).

Elvitegravir heeft een relatief lage genetische barrière tegen resistentie. Als gevolg daarvan moet Vitekta, indien mogelijk, worden toegediend met een volledig werkzame en met ritonavir gebooste proteaseremmer en een tweede volledig werkzaam antiretroviraal middel om de kans op virologisch falen en ontwikkeling van resistentie tot een minimum te beperken (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Elvitegravir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A. Gelijktijdige toediening van Vitekta met sterke CYP3A-inductoren (onder andere met St. Janskruid [*Hypericum perforatum*], rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van Vitekta met matig sterke CYP3A-inductoren (waaronder efavirenz en bosentan) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Vanwege de noodzaak van gelijktijdige toediening van Vitekta met een met ritonavir gebooste proteaseremmer moeten voorschrijvende artsen de samenvatting van de productkenmerken raadplegen van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer en ritonavir voor een beschrijving van gecontra-indiceerde geneesmiddelen en andere significante geneesmiddeleninteracties die mogelijk levensbedreigende bijwerkingen kunnen veroorzaken of verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie.

Atazanavir/ritonavir en lopinavir/ritonavir blijken te leiden tot een significante stijging van de plasmaconcentraties van elvitegravir (zie rubriek 4.5). Bij gebruik in combinatie met atazanavir/ritonavir en lopinavir/ritonavir moet de dosis Vitekta worden verlaagd van 150 mg eenmaal daags tot 85 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2). Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken voor Vitekta 85 mg tabletten.

Gelijktijdige toediening van Vitekta en aanverwante werkzame stoffen: Vitekta moet worden gebruikt in combinatie met een met ritonavir gebooste proteaseremmer. Vitekta mag niet worden gebruikt in combinatie met een proteaseremmer die met een ander middel wordt geboost, omdat er voor dergelijke combinaties geen doseringsaanbevelingen zijn opgesteld. Wanneer elvitegravir met een ander middel dan ritonavir wordt geboost, kan dit resulteren in suboptimale plasmaconcentraties van elvitegravir en/of de proteaseremmer, wat leidt tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie.

Vitekta mag niet worden gebruikt in combinatie met producten die elvitegravir of andere farmacokinetische versterkers dan ritonavir bevatten.

Vereisten met betrekking tot anticonceptie

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten ofwel een hormonaal anticonceptivum gebruiken dat ten minste 30 µg ethinyloestradiol bevat en dat norgestimaat als het progestageen bevat, ofwel een alternatieve, betrouwbare anticonceptiemethode toepassen (zie rubrieken 4.5 en 4.6). Gelijktijdige toediening van elvitegravir met orale anticonceptiva die andere progestagenen dan norgestimaat bevatten, is niet onderzocht en dient daarom te worden vermeden.

Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsubstitutie therapie moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogeendeficiëntie (zie rubriek 4.5).

Opportunistische infecties

Patiënten die Vitekta of een andere antiretrovirale therapie krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van de HIV-infectie blijven ontwikkelen en moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met HIV-geassocieerde aandoeningen.

Patiënten met HIV en gelijktijdige infectie met het hepatitis B- of C-virus

Patiënten met chronische hepatitis B of C die antiretrovirale therapie krijgen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale leverbijwerkingen.

Artsen dienen de geldende richtlijnen voor de behandeling van HIV te raadplegen voor de optimale behandeling van HIV-infectie bij patiënten met gelijktijdige infectie met het hepatitis B-virus (HBV).

Leverziekte

Elvitegravir is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Bij patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A) of matig ernstige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Vitekta noodzakelijk (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, vertonen vaker leverfunctie-afwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) en dienen conform de standaardprocedures gecontroleerd te worden. Als zich bij dergelijke patiënten aanwijzingen voordoen van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aanbevolen om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Hulpstoffen

Vitekta bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel derhalve niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Interacties met CYP3A-inductoren

Elvitegravir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A (zie rubriek 5.2). Geneesmiddelen die sterke (leidend tot een > 5-voudige toename van de klaring van het substraat) of matig-sterke (leidend tot een 2- tot 5-voudige toename van de klaring van het substraat) CYP3A-inductoren zijn, verlagen naar verwachting de plasmaconcentraties van elvitegravir.

Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd

Gelijktijdige toediening van Vitekta met geneesmiddelen die sterke CYP3A-inductoren zijn, is gecontra-indiceerd aangezien de verwachte daling van de plasmaconcentraties van elvitegravir kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie tegen elvitegravir (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

Gelijktijdige toediening van Vitekta met geneesmiddelen die matig-sterke CYP3A-inductoren zijn (waaronder efavirenz en bosentan), wordt afgeraden aangezien de verwachte daling van de plasmaconcentraties van elvitegravir kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie tegen elvitegravir (zie rubriek 4.4).

Interacties waarbij dosisaanpassing van Vitekta vereist is

Elvitegravir ondergaat oxidatieve en metabolisering door CYP3A (belangrijkste route) en glucuronidatie door UGT1A1/3-enzymen (minder belangrijke route). Gelijktijdige toediening van Vitekta met geneesmiddelen die krachtige UGT1A1/3-remmers zijn, kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van elvitegravir en het is mogelijk dat de dosis moet worden aangepast. Atazanavir/ritonavir en lopinavir/ritonavir (krachtige UGT1A1/3-remmers) blijken bijvoorbeeld te leiden tot een significante stijging van de plasmaconcentraties van elvitegravir (zie tabel 2). Bij gebruik in combinatie met atazanavir/ritonavir en lopinavir/ritonavir moet de dosis Vitekta dienovereenkomstig worden verlaagd van 150 mg eenmaal daags tot 85 mg eenmaal daags (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken voor Vitekta 85 mg tabletten.

Andere interacties

Elvitegravir is een matig-sterke inductor en heeft het potentieel om CYP2C9 en/of induceerbare UGT-enzymen te induceren. Als gevolg daarvan kan elvitegravir de plasmaconcentratie van substraten van CYP2C9 (zoals warfarine) of UGT (zoals ethinyloestradiol) verlagen. Daarnaast heeft *in-vitro*-onderzoek laten zien dat elvitegravir een zwakke tot matig-sterke inductor is van CYP1A2-, CYP2C19- en CYP3A-enzymen. Elvitegravir zou ook het potentieel hebben om een zwakke tot matig-sterke inductor te zijn van CYP2B6- en CYP2C8-enzymen, aangezien deze enzymen op een vergelijkbare manier als CYP2C9 en CYP3A gereguleerd worden. Klinische gegevens hebben echter aangetoond dat er geen klinisch relevante veranderingen zijn in de blootstelling aan methadon (dat voornamelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2B6 en CYP2C19) na gelijktijdige toediening met geboost elvitegravir *versus* toediening van alleen methadon (zie tabel 2).

Elvitegravir is *in vitro* een substraat van OATP1B1 en OATP1B3 en een remmer van OATP1B3. De relevantie van deze interacties *in vivo* is niet duidelijk.

Interacties tussen elvitegravir en potentieel gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden hieronder weergegeven in tabel 2 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”). Deze interacties zijn gebaseerd op onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties of voorspelde interacties vanwege de verwachte omvang van interactie en de kans op ernstige bijwerkingen of verlies van therapeutisch effect.

Bij het onderzoek naar interacties werd het effect op Vitekta bepaald door de farmacokinetiek van geboost elvitegravir (met gebruikmaking van óf ritonavir óf cobicistat als farmacokinetische versterker) te vergelijken bij af- en aanwezigheid van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Er zijn geen interacties onderzocht met elvitegravir zonder booster. Behalve waar dat in tabel 2 wordt vermeld, was de dosis van geboost elvitegravir of gelijktijdig toegediend geneesmiddel gelijk of deze nu alleen of in combinatie werden toegediend. De farmacokinetische parameters van de proteaseremmers die in tabel 2 worden weergegeven, werden geëvalueerd in aanwezigheid van ritonavir.

Hoewel het mogelijk is dat er geen feitelijke of voorspelde interacties zijn tussen een geneesmiddel en elvitegravir, kunnen er interacties zijn tussen een geneesmiddel en ritonavir en/of de proteaseremmer die gelijktijdig met elvitegravir wordt toegediend. De voorschrijvende arts moet altijd de samenvatting van de productkenmerken van ritonavir of van de proteaseremmer raadplegen.

Tabel 2: Interacties tussen elvitegravir en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentage verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
HIV-proteaseremmers		
Atazanavir (300 mg eenmaal daags) Elvitegravir (200 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Atazanavir/ritonavir bleek te leiden tot een significante stijging van de plasmaconcentraties van elvitegravir. Elvitegravir: AUC: ↑ 100% C _{max} : ↑ 85% C _{min} : ↑ 188% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35%	Bij gebruik in combinatie met atazanavir moet de dosis Vitekta 85 mg eenmaal daags zijn. Bij gebruik in combinatie met Vitekta is de aanbevolen dosis atazanavir 300 mg samen met ritonavir 100 mg, beide eenmaal daags. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor doseringsaanbevelingen voor gelijktijdige toediening met andere doses van atazanavir (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
Atazanavir (300 mg eenmaal daags) Elvitegravir (85 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↑ 38%* Atazanavir: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** * in vergelijking met elvitegravir/ritonavir 150/100 mg eenmaal daags. ** in vergelijking met atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags.	
Darunavir (600 mg tweemaal daags) Elvitegravir (125 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg tweemaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17%	Bij gebruik in combinatie met darunavir moet de dosis Vitekta 150 mg eenmaal daags zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor doseringsaanbevelingen voor gelijktijdige toediening met andere doses van darunavir (zie rubriek 4.2).
Fosamprenavir (700 mg tweemaal daags) Elvitegravir (125 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg tweemaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Bij gebruik in combinatie met fosamprenavir moet de dosis Vitekta 150 mg eenmaal daags zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor doseringsaanbevelingen voor gelijktijdige toediening met andere doses van fosamprenavir (zie rubriek 4.2).
Lopinavir/ritonavir (400/100 mg tweemaal daags) Elvitegravir (125 mg eenmaal daags)	Lopinavir/ritonavir bleek te leiden tot een significante stijging van de plasmaconcentraties van elvitegravir. Elvitegravir: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 52% C _{min} : ↑ 138% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8%	Bij gebruik in combinatie met lopinavir/ritonavir moet de dosis Vitekta 85 mg eenmaal daags zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor doseringsaanbevelingen voor gelijktijdige toediening met andere doses van lopinavir/ritonavir (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
Tipranavir (500 mg tweemaal daags) Elvitegravir (200 mg eenmaal daags) Ritonavir (200 mg tweemaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tipranavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11%	Omdat er onvoldoende klinische gegevens zijn, wordt de combinatie van elvitegravir met tipranavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).
NRTI's		
Didanosine (400 mg eenmaal daags) Elvitegravir (200 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Didanosine: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 16%	Aangezien didanosine op een lege maag wordt toegediend, moet didanosine ten minste één uur vóór of twee uur na Vitekta (dat met voedsel wordt toegediend) worden toegediend. Klinische controle wordt aanbevolen.
Zidovudine (300 mg tweemaal daags) Elvitegravir (200 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zidovudine: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met zidovudine.
Stavudine (40 mg eenmaal daags) Elvitegravir (200 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Stavudine: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met stavudine.
Abacavir (600 mg eenmaal daags) Elvitegravir (200 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abacavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met abacavir.
Tenofovir disoproxilfumaraat (300 mg eenmaal daags) Emtricitabine (200 mg eenmaal daags) Elvitegravir (50 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met tenofovirdisoproxilfumaraat of met emtricitabine.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
NNRTI's		
Efavirenz	Interactie met elvitegravir niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van efavirenz en elvitegravir leidt naar verwachting tot verlaagde plasmaconcentraties van elvitegravir, wat kan resulteren in verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Etravirine (200 mg tweemaal daags) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Etravirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met etravirine.
Nevirapine	Interactie met elvitegravir niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van nevirapine en elvitegravir leidt naar verwachting tot verlaagde plasmaconcentraties van elvitegravir, wat kan resulteren in verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine	Interactie met elvitegravir niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van elvitegravir en rilpivirine leidt naar verwachting niet tot gewijzigde plasmaconcentraties van elvitegravir en daarom is geen dosisaanpassing van Vitekta vereist.
CCR5-antagonisten		
Maraviroc (150 mg tweemaal daags) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Maraviroc: [§] AUC: ↑ 186% C _{max} : ↑ 115% C _{min} : ↑ 323%	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met maraviroc. [§] De blootstelling aan maraviroc wordt significant verhoogd door de remming van CYP3A door ritonavir.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C_{max} , C_{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
ANTACIDA		
Magnesium-/aluminiumbevattende antacidumsuspensie (enkelvoudige dosis van 20 ml) Elvitegravir (50 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir (antacidumsuspensie gegeven $\pm$ 4 uur ten opzichte van toediening van elvitegravir): AUC: $\leftrightarrow$ C_{max} : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\leftrightarrow$ Elvitegravir (gelijktijdige toediening van antacidum): AUC: $\downarrow$ 45% C_{max} : $\downarrow$ 47% C_{min} : $\downarrow$ 41%	De plasmaconcentraties van elvitegravir zijn met antacida lager door lokale complexvorming in het maag-darmkanaal en niet door veranderingen van de pH in de maag. Het wordt aanbevolen om de toediening van Vitekta en van antacida met een interval van ten minste 4 uur gescheiden te houden.
VOEDINGSSUPPLEMENTEN		
Multivitaminesupplementen	Interactie met elvitegravir niet onderzocht.	Omdat het effect van kationische complexvorming van elvitegravir niet kan worden uitgesloten wanneer Vitekta gelijktijdig met multivitaminesupplementen wordt toegediend, wordt aanbevolen om de toediening van Vitekta en van multivitaminesupplementen met een interval van ten minste 4 uur gescheiden te houden.
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon (80-120 mg eenmaal daags) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: $\leftrightarrow$ C_{max} : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\leftrightarrow$ Methadon: AUC: $\leftrightarrow$ C_{max} : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\leftrightarrow$	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met methadon.
Buprenorfine/naloxon (16/4 mg tot 24/6 mg dagelijks) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: $\leftrightarrow$ C_{max} : $\leftrightarrow$ C_{min} : $\leftrightarrow$ Buprenorfine: AUC: $\uparrow$ 35% C_{max} : $\uparrow$ 12% C_{min} : $\uparrow$ 66% Naloxon: AUC: $\downarrow$ 28% C_{max} : $\downarrow$ 28%	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met buprenorfine/naloxon.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
ANTI-INFECTIVA		
Antimycotica		
Ketoconazol (200 mg tweemaal daags) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67% ↑ Ketoconazol [§]	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met ketoconazol. [§] De blootstelling aan ketoconazol wordt verhoogd door de remming van CYP3A door ritonavir.
Antimycobacteriële middelen		
Rifabutine (150 mg eenmaal om de andere dag) Elvitegravir (300 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* Rifabutine: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔**	Gelijktijdige toediening van Vitekta en rifabutine wordt niet aanbevolen. Als toediening van de combinatie nodig is, is de aanbevolen dosis rifabutine 3 maal per week 150 mg, op vaste dagen (bijv. op maandag-woensdag-vrijdag).
	25-O-desacetyl-rifabutine: [§] AUC: ↑ 851%** C _{max} : ↑ 440%** C _{min} : ↑ 1.836%** *. in vergelijking met elvitegravir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags. **. in vergelijking met rifabutine 300 mg eenmaal daags. De totale antimycobacteriële activiteit was gestegen met 50%.	Er is geen dosisaanpassing van Vitekta vereist bij gelijktijdige toediening met een verlaagde dosis rifabutine. Een verdere dosisverlaging van rifabutine is niet onderzocht. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat een dosis van tweemaal per week 150 mg geen optimale blootstelling aan rifabutine geeft, waardoor een risico ontstaat op rifamycine-resistentie en falen van de behandeling. [§] De blootstelling aan 25-O-desacetyl-rifabutine wordt verhoogd door de remming van CYP3A door ritonavir.
ANTICOAGULANTIA		
Warfarine	Interactie met elvitegravir niet onderzocht. De concentraties van warfarine kunnen worden beïnvloed bij gelijktijdige toediening met elvitegravir.	Het wordt aanbevolen om de INR (<i>international normalised ratio</i>) te controleren bij gelijktijdige toediening met Vitekta. De INR dient na het stoppen van de behandeling met Vitekta nog enige weken te worden gecontroleerd.
H₂-RECEPTORANTAGONISTEN		
Famotidine (40 mg eenmaal daags) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met famotidine.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met ritonavir-geboost elvitegravir
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS		
Rosuvastatine (enkelvoudige dosis 10 mg) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rosuvastatine: AUC: ↑ 38% C _{max} : ↑ 89% C _{min} : ↑ 43%	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met rosuvastatine.
Atorvastatine Fluvastatine Pitavastatine Pravastatine	Interactie met elvitegravir niet onderzocht. Naar verwachting veranderen de plasmaconcentraties van OATP-substraten niet bij gelijktijdige toediening van elvitegravir. Naar verwachting veranderen de plasmaconcentraties van elvitegravir niet bij gelijktijdige toediening van OATP-substraten/-remmers.	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine of pravastatine.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Norgestimaat (0,180/0,215 mg eenmaal daags) Ethinylestradiol (0,025 mg eenmaal daags) Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) Cobicistat (150 mg eenmaal daags) ¹	Norgestimaat: AUC: ↑ 126% C _{max} : ↑ 108% C _{min} : ↑ 167% Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Vitekta en een hormonaal anticonceptivum. Het hormonale anticonceptivum moet ten minste 30 µg ethinylestradiol en norgestimaat als het progestageen bevatten, of patiënten moeten een alternatieve, betrouwbare anticonceptiemethode toepassen (zie rubrieken 4.4 en 4.6). De langetermijneffecten van substantiële stijgingen van de blootstelling aan progesteron zijn niet bekend. Gelijktijdige toediening van elvitegravir met orale anticonceptiva die andere progestagenen dan norgestimaat bevatten, is niet onderzocht en dient daarom te worden vermeden.
PROTONPOMPREMMERS		
Omeprazol (40 mg eenmaal daags) Elvitegravir (50 mg eenmaal daags) Ritonavir (100 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van Vitekta met omeprazol.

¹ Dit onderzoek werd uitgevoerd met de tablet met vaste-dosiscombinatie van elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxil.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Het gebruik van Vitekta moet gepaard gaan met het gebruik van effectieve anticonceptie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte klinische gegevens over het gebruik van elvitegravir bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van elvitegravir wat betreft reproductietoxiciteit. De maximale blootstellingen die bij konijnen werden onderzocht, waren echter niet hoger dan de therapeutische blootstellingen (zie rubriek 5.3).

Vitekta mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met elvitegravir noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of elvitegravir/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij ratten blijkt dat elvitegravir in melk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Derhalve mag Vitekta niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Om het overdragen van HIV op de baby te voorkomen is het raadzaam dat met HIV geïnfecteerde vrouwen hun baby in geen geval borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van elvitegravir op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van elvitegravir op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van elvitegravir op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op gegevens van een gecontroleerd klinisch onderzoek (GS-US-183-0145) waarbij 712 met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen die al met een antiretroviraal middel werden behandeld, elvitegravir (n = 354) of raltegravir (n = 358) kregen die elk werden toegediend met een basisbehandeling die bestond uit een volledig werkzame en met ritonavir gebooste proteaserepressor en andere antiretrovirale middelen. Van deze 712 patiënten kregen er 543 (269 elvitegravir en 274 raltegravir) en 439 (224 elvitegravir en 215 raltegravir) respectievelijk ten minste 48 en 96 weken behandeling.

De meest gemelde bijwerkingen van elvitegravir waren diarree (7,1%) en misselijkheid (4,0%) (zie tabel 3).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van elvitegravir op basis van ervaring uit klinisch onderzoek worden hierna in tabel 3 genoemd, per lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) of soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabel 3: Samenvatting in tabelvorm van bijwerkingen van elvitegravir op basis van ervaring uit klinisch onderzoek GS-US-183-0145 gedurende 96 weken

Frequentie	Bijwerking
<i>Psychische stoornissen:</i>	
Soms	suïcidale gedachten en zelfmoordpoging (bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of psychische stoornis), depressie, slapeloosheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Vaak	hoofdpijn
Soms	duizeligheid, paresthesie, slaperigheid, dysgeusie
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen:</i>	
Vaak	abdominale pijn, diarree, braken, misselijkheid
Soms	dyspepsie, abdominale distensie, flatulentie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak	huiduitslag
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Vaak	vermoeidheid

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreacteringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Diarree

In onderzoek GS-US-183-0145 werd diarree gemeld als bijwerking bij 7,1% van de personen in de elvitegravirgroep en bij 5,3% van de personen in de raltegravirgroep. Bij deze personen was diarree mild tot matig ernstig en de diarree leidde niet tot stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel.

Pediatrisch patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 18 jaar. Vitekta wordt niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Bij een overdosering moet de patiënt op verschijnselen van toxiciteit gecontroleerd worden. Behandeling van overdosering met elvitegravir bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van vitale functies alsook observatie van de klinische toestand van de patiënt.

Er is geen specifiek tegengif voor overdosering met elvitegravir. Omdat elvitegravir in hoge mate gebonden is aan plasmaproteïnen, is het onwaarschijnlijk dat het in significante mate verwijderd wordt door middel van hemodialyse of peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, overige antivirale middelen, ATC-code: J05AX11.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Elvitegravir is een HIV-1 integrase strand-transfer-remmer (INSTI). Integrase is een door HIV-1 gecodeerd enzym dat nodig is voor de virusreproductie. Remming van integrase voorkomt de integratie van HIV-1-DNA in het genomisch DNA van de gastheer, waardoor de vorming van het HIV-1-provirus en de propagatie van de virusinfectie worden geblokkeerd. Elvitegravir heeft geen remmende werking op de humane topo-isomerasen I of II.

Antivirale werking *in vitro*

De antivirale werking van elvitegravir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van HIV-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellen, monocytair/macrofage cellen en lymfocyten uit perifere bloed. De waarden voor de 50% effectieve concentraties (EC_{50}) lagen in het bereik van 0,02 tot 1,7 nM. Elvitegravir vertoonde antivirale werking in celkweek tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F, G en O (EC_{50} -waarden varieerden van 0,1 tot 1,3 nM) en tegen HIV-2 (EC_{50} : 0,53 nM). De antivirale *in-vitro*-werking van elvitegravir in combinatie met antiretrovirale geneesmiddelen van de klassen van nucleos(t)ide reverse transcriptaseremmer (NRTI), non-nucleoside reverse transcriptaseremmer (NNRTI), proteaseremmer (PI), integrase strand-transfer-remmer, fusieremmer of CCR5-coreceptorantagonist vertoonde geen antagonisme.

Elvitegravir vertoonde *in vitro* geen remmende werking op de reproductie van HBV of HCV.

Resistentie

In celkweek

Er werden HIV-1-isolaten met een verminderde gevoeligheid voor elvitegravir geselecteerd in celkweek. Fenotypische resistentie tegen elvitegravir werd het meest geassocieerd met de primaire integrasesubstituties T66I, E92Q en Q148R. Andere integrasesubstituties die in celkweekselecties werden waargenomen, waren onder meer H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q en R263K.

Kruisresistentie

Elvitegravirresistente virussen vertonen diverse graden van kruisresistentie tegen de integrase strand-transfer-remmer raltegravir, al naargelang het type en het aantal substituties. Virussen die de T66I/A-substituties tot expressie brengen, blijven gevoelig voor raltegravir, terwijl de meeste andere patronen van elvitegravir-geassocieerde substituties gepaard gaan met een verminderde gevoeligheid voor raltegravir. Met uitzondering van Y143C/R/H gaat HIV-1 met de primaire raltegravir-geassocieerde substituties T66K, Q148H/K/R of N155H in integrase gepaard met een verminderde gevoeligheid voor elvitegravir.

Bij al eerder behandelde patiënten

In een analyse van HIV-1-isolaten van personen met falende behandeling in onderzoek GS-US-183-0145 tot en met week 96 werd de ontwikkeling van een of meer primaire aan elvitegravir-resistentie geassocieerde substituties waargenomen bij 23 van de 86 personen met evalueerbare genotypische gegevens van gepaarde isolaten bij aanvang en na falende behandeling met elvitegravir (23/351 met elvitegravir behandelde personen; 6,6%). Soortgelijke percentages van ontwikkeling van resistentie tegen raltegravir kwamen voor in het HIV-1 van personen behandeld met raltegravir (26/351 met raltegravir behandelde personen; 7,4%). De meest voorkomende substituties die optraden

in HIV-1-isolaten van met elvitegravir behandelde personen waren T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) en N155H (n = 5) in integrase. Bij fenotypische analyses van HIV-1-isolaten met resistentiesubstituties van met elvitegravir behandelde personen hadden 14/20 (70%) personen een verminderde gevoeligheid voor elvitegravir en 12/20 (60%) hadden een verminderde gevoeligheid voor raltegravir.

Klinische ervaring

Bij al eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten

De werkzaamheid van elvitegravir is voornamelijk gebaseerd op de analyses tot en met 96 weken van één gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek, onderzoek GS-US-183-0145, bij al eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten (n = 702).

In onderzoek GS-US-183-0145 werden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar het krijgen van óf elvitegravir (150 mg of 85 mg) eenmaal daags óf raltegravir 400 mg tweemaal daags, elk toegediend met een basisbehandeling met een volledig werkzame en met ritonavir gebooste proteaseremmer (ofwel atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir of tipranavir) en een tweede middel. De basisbehandeling werd geselecteerd door de onderzoeker op basis van genotypische/fenotypische resistentietests en de voorgeschiedenis van antiretrovirale behandeling. De randomisatie werd gestratificeerd naar screening op HIV-1 RNA-spiegel (≤ 100.000 kopieën/ml of > 100.000 kopieën/ml) en naar de klasse van het tweede middel (NRTI of andere klassen). In beide behandelingsgroepen werd de virologische respons beoordeeld. Virologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een niet-detecteerbare virusbelasting (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml).

De uitgangskkenmerken en de behandelingsresultaten tot en met 96 weken voor onderzoek GS-US-183-0145 worden weergegeven in respectievelijk tabel 4 en tabel 5.

Tabel 4: Demografische gegevens en uitgangskkenmerken van de ziekte voor al eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde volwassen personen in onderzoek GS-US-183-0145

	Elvitegravir + basisbehandeling n = 351	Raltegravir + basisbehandeling n = 351
Demografische gegevens		
Mediane leeftijd, jaar (min-max)	44 (20-78)	45 (19-74)
Geslacht		
Man	83,2%	80,9%
Vrouw	16,8%	19,1%
Etniciteit		
Blank	60,1%	64,4%
Zwart/Afrikaans Amerikaans	35,6%	32,2%
Aziatisch	2,6%	1,4%
Overige	1,7%	2,0%
Ziektekenmerken in de uitgangssituatie		
Mediaan HIV-1 RNA (spreiding) log ₁₀ kopieën/ml plasma in de uitgangssituatie	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Percentage personen met virusbelasting > 100.000 kopieën/ml	25,6	25,6
Mediane CD4 ⁺ -celtelling (spreiding), cellen/mm ³ in de uitgangssituatie	227,0 (2,0-1.374,0)	215,0 (1,0-1.497,0)
Percentage personen met	44,4	44,9

	Elvitegravir + basisbehandeling n = 351	Raltegravir + basisbehandeling n = 351
CD4 ⁺ -celtelling ≤ 200 cellen/mm ³		
Score genotypische gevoeligheid in de uitgangssituatie ^a		
0	1%	< 1%
1	14%	15%
2	81%	83%
3	3%	2%

a Scores voor genotypische gevoeligheid worden berekend door de waarden van gevoeligheid van de geneesmiddelen op te tellen (1 = gevoelig; 0 = verminderde gevoeligheid) van alle geneesmiddelen van de basisbehandeling in de uitgangssituatie.

Tabel 5: Virologisch resultaat van de gerandomiseerde behandeling van onderzoeksgroep GS-US-183-0145 in week 48 en week 96 (snapshot-analyse)^a

	Week 48		Week 96	
	Elvitegravir + basis- behandeling n = 351	Raltegravir + basis- behandeling n = 351	Elvitegravir + basis- behandeling n = 351	Raltegravir + basis- behandeling n = 351
Virologisch succes HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml	60%	58%	52%	53%
Verskil in behandelingen	2,2% (95%-BI = -5,0%, 9,3%)		-0,5% (95%-BI = -7,9%, 6,8%)	
Virologisch falen^b	33%	32%	36%	31%
Geen virologische gegevens in het week 48- of week 96-venster	7%	11%	12%	16%
Onderzoeksgenees- middel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden ^c	2%	5%	3%	7%
Onderzoeksgenees- middel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml ^d	4%	5%	8%	9%

	Week 48		Week 96	
	Elvitegravir + basis- behandeling n = 351	Raltegravir + basis- behandeling n = 351	Elvitegravir + basis- behandeling n = 351	Raltegravir + basis- behandeling n = 351
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	1%	1%	1%	1%

- a Het week 48-venster ligt tussen dag 309 en dag 364 (inclusief); het week 96-venster ligt tussen dag 645 en 700 (inclusief).
- b Dit zijn personen die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48- of week 96-venster, personen die vroegtijdig stopten vanwege uitblijven of verlies van werkzaamheid, personen die een virusbelasting ≥ 50 kopieën/ml hadden op het moment van wijziging in de basisbehandeling, personen die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of uitblijven of verlies van werkzaamheid stopten en op het moment van stoppen een virusbelasting van ≥ 50 kopieën/ml hadden.
- c Dit zijn patiënten die stopten vanwege een bijwerking of overlijden op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens bij behandeling gedurende het opgegeven venster.
- d Dit zijn personen die stopten om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of uitblijven of verlies van werkzaamheid, bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up, enz.

Elvitegravir was niet-inferieur in het bereiken van HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml ten opzichte van raltegravir.

Bij personen met een score van ≤ 1 voor genotypische gevoeligheid had 76% en 69% in week 48 HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml in respectievelijk de behandelingsgroep met elvitegravir en de behandelingsgroep met raltegravir. Bij personen met een score van > 1 voor genotypische gevoeligheid had 57% en 56% in week 48 HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml in respectievelijk de behandelingsgroep met elvitegravir en de behandelingsgroep met raltegravir.

In onderzoek GS-US-183-0145 bedroeg de gemiddelde stijging in $CD4^+$ -celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde in week 96 bij de met elvitegravir behandelde patiënten 205 cellen/mm³ en bij de met raltegravir behandelde patiënten 198 cellen/mm³.

In onderzoek GS-US-183-0145 werden analyses van subgroepen naar gelijktijdig toegediende proteaseremmer soortgelijke percentages van virologisch succes voor elvitegravir en raltegravir binnen elke proteaseremmer-subgroep in week 48 en 96 (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml) (tabel 6).

Tabel 6: Virologisch succes naar gelijktijdig toegediende proteaseremmer in onderzoek GS-US-183-0145 in week 48 en week 96 (snapshot-analyse)

			Elvitegravir versus raltegravir
HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml, n/N (%)	Elvitegravir (N = 351)	Raltegravir (N = 351)	Verskil in percentages (95%-BI)^a
Virologisch succes in week 48			
Darunavir/ritonavir	126/202 (62,4%)	122/207 (58,9%)	3,4% (-6,0% tot 12,9%)
Lopinavir/ritonavir	39/68 (57,4%)	37/68 (54,4%)	2,9% (-13,7% tot 19,6%)
Atazanavir/ritonavir	34/61 (55,7%)	28/51 (54,9%)	0,8% (-17,7% tot 19,3%)
Fosamprenavir/ritonavir	8/14 (57,1%)	10/18 (55,6%)	1,6% (-33,0% tot 36,2%)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0%)	5/7 (71,4%)	-21,4% (-73,6% tot 30,7%)
Virologisch succes in week 96			
Darunavir/ritonavir	105/202 (52,0%)	112/207 (54,1%)	-2,1% (-11,8% tot 7,5%)
Lopinavir/ritonavir	36/68 (52,9%)	37/68 (54,4%)	-1,5% (-12,2% tot 15,3%)
Atazanavir/ritonavir	33/61 (54,1%)	23/51 (45,1%)	9,0% (-9,5% tot 27,5%)
Fosamprenavir/ritonavir	7/14 (50,0%)	11/18 (61,1%)	-11,1% (-45,7% tot 23,4%)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0%)	3/7 (42,9%)	7,1% (-47,1% tot 61,4%)

a Het verschil in percentages en 95%-BI tussen gerandomiseerde behandelingsgroepen is gebaseerd op normale approximatie.

Hoewel beperkt door het kleine aantal vrouwen in onderzoek GS-US-183-0145, liet analyse van subgroepen per geslacht zien dat de percentages van virologisch succes bij vrouwen in week 48 en 96 (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml) in de behandelingsgroep met elvitegravir numeriek lager waren dan in de behandelingsgroep met raltegravir. De percentages van virologisch succes in week 48 bedroegen voor elvitegravir en raltegravir respectievelijk 47,5% (28/59) en 62,7% (42/67) (verschil: -12,3% [95%-BI: -30,1% tot 5,5%]) voor vrouwen en respectievelijk 62,3% (182/292) en 56,3% (160/284) (verschil: 5,3% [95%-BI: -2,5% tot 13,2%]) voor mannen. De percentages van virologisch succes in week 96 bedroegen voor elvitegravir en raltegravir respectievelijk 39,0% (23/59) en 52,2% (35/67) (verschil: -8,4% [95%-BI: -26,1% tot 9,2%]) voor vrouwen en respectievelijk 55,1% (161/292) en 53,2% (151/284) (verschil: 1,5% [95%-BI: -6,5% tot 9,6%]) voor mannen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met elvitegravir in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij behandeling van HIV-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van met ritonavir geboost elvitegravir met voedsel aan met HIV-1 geïnfecteerde personen werden piekplasmaconcentraties van elvitegravir waargenomen 4 uur na toediening. Na toediening van meerdere doses van elvitegravir plus een met ritonavir gebooste proteaseremmer (150 mg elvitegravir met darunavir of fosamprenavir; 85 mg elvitegravir met atazanavir of lopinavir) aan met HIV-1 geïnfecteerde personen bedroegen de gemiddelde C_{max} , AUC_{tau} en C_{dal} (gemiddelde $\pm$ SD) voor elvitegravir bij *steady-state* respectievelijk $1,4 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en $0,38 \pm 0,22$ $\mu\text{g/ml}$. De absolute, orale biologische beschikbaarheid is niet vastgesteld.

In vergelijking met toediening in nuchtere toestand leidde toediening van geboost elvitegravir als de combinatie met een vaste dosis van 150 mg elvitegravir/150 mg cobicistat/200 mg emtricitabine/245 mg tenofoviridisoproxil met een lichte maaltijd (ca. 373 kcal, 20% vet) of met een vetrijke maaltijd (ca. 800 kcal, 50% vet) tot verhoogde blootstellingen aan elvitegravir. Voor

elvitegravir stegen de $C_{\max}$ en AUC_{tau} met respectievelijk 22% en 36% bij een lichte maaltijd, en met 56% en 91% bij een vetrijke maaltijd.

Distributie

Elvitegravir is voor 98-99% gebonden aan humane plasmaproteïnen en de binding is onafhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel binnen het bereik van 1,0 ng/ml tot 1,6 µg/ml. De gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in plasma tot die in bloed bedroeg 1,37.

Biotransformatie

Elvitegravir ondergaat oxidatieve metabolisering door CYP3A (belangrijkste route) en glucuronidatie door UGT1A1/3-enzymen (minder belangrijke route).

Ritonavir remt CYP3A, waardoor de plasmaconcentraties van elvitegravir aanzienlijk stijgen. Toediening van eenmaal daags ritonavir (20–200 mg) leidt tot een toename van de blootstelling aan elvitegravir na herhaalde eenmaal daagse toediening, waarbij de blootstelling aan elvitegravir een plateau bereikt met ongeveer 100 mg ritonavir. Een verdere toename van de dosis van ritonavir resulteert niet in een verdere toename van de blootstelling aan elvitegravir. Vitekta is uitluitend geïndiceerd voor gebruik bij gelijktijdige toediening met ritonavir als booster.

De gemiddelde *steady-state* blootstelling (AUC_{tau}) van elvitegravir zonder booster is ~ 20% lager na toediening van meerdere doses *versus* een enkele dosis, wat duidt op een bescheiden auto-inductie van zijn metabolisering. Met ritonavir (100 mg) als booster wordt een netto remmend effect van de metabolisering van elvitegravir waargenomen met significant toegenomen systemische blootstellingen (AUC 20 maal hoger), hoge dalconcentraties en langere mediane eliminatiehalfwaardetijd (9,5 *versus* 3,5 uur).

Na orale toediening van een enkele dosis van met ritonavir geboost $[^{14}\text{C}]$ -elvitegravir was elvitegravir de dominante soort in plasma, die ca. 94% en 61% van de circulerende radioactiviteit vertegenwoordigde na respectievelijk 32 en 48 uur. Door aromatische en alifatische hydroxylering of glucuronidatie geproduceerde metabolieten zijn in zeer lage concentraties aanwezig en dragen niet bij aan de totale antivirale werking van elvitegravir.

Eliminatie

Na orale toediening van met ritonavir geboost $[^{14}\text{C}]$ -elvitegravir werd 94,8% van de dosis teruggevonden in feces, wat consistent is met de hepatobiliaire eliminatie van elvitegravir; 6,7% van de toegediende dosis werd teruggevonden in de urine als metabolieten. De mediane terminale plasmahalfwaardetijd van met ritonavir geboost elvitegravir bedraagt ca. 8,7 tot 13,7 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Plasmablootstellingen van elvitegravir zijn niet-lineair en minder dan dosisevenredig, waarschijnlijk als gevolg van de absorptie waarbij de oplosbaarheid beperkt is.

Ouderen

De farmacokinetiek van elvitegravir is niet volledig beoordeeld bij ouderen (ouder dan 65 jaar).

Geslacht

Er zijn voor geboost elvitegravir geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen met betrekking tot het geslacht vastgesteld.

Etniciteit

Er zijn voor geboost elvitegravir geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen met betrekking tot etniciteit vastgesteld.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van elvitegravir bij pediatrische personen is niet vastgesteld.

Nierfunctiestoornis

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van geboost elvitegravir bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring lager dan 30 ml/min). Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van elvitegravir tussen personen met ernstige nierfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing van Vitekta noodzakelijk voor patiënten met nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Elvitegravir wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van versterkt elvitegravir bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van elvitegravir tussen personen met matig-ernstige leverfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing van Vitekta noodzakelijk voor patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis. Het effect van ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) op de farmacokinetiek van elvitegravir is niet onderzocht.

Gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus

Beperkte gegevens uit een farmacokinetische populatie-analyse (n = 56) duiden erop dat infectie met het hepatitis B- en/of C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan geboost elvitegravir.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. De maximumdoses van elvitegravir die getest zijn in de onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen stemden overeen met blootstelling in die respectievelijk ongeveer 29 maal en 0,2 maal de therapeutische blootstelling bij de mens zijn.

Elvitegravir was negatief in een *in vitro* uitgevoerde bacteriële mutageniciteitstest (Ames-test) en negatief in een *in-vivo*-micronucleustest bij ratten, bij doses tot maximaal 2.000 mg/kg. In een *in-vitro*-test op chromosomale afwijkingen was elvitegravir negatief bij metabole activering; er werd echter een twijfelachtige respons waargenomen zonder activering.

Langetermijnonderzoek naar orale carcinogeniteit van elvitegravir duidde niet op enig carcinogeen potentieel bij muizen en ratten.

De werkzame stof elvitegravir is persistent in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat

Filmomhulling

Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)

Macrogol 3350 (E1521)

Polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd) (E1203)

Talk (E553B)

Titaniumdioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting met 30 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootte: 1 fles à 30 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/383/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET OP FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vitekta 85 mg filmomhulde tabletten
Elvitegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 85 mg elvitegravir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten.
30 tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/883/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vitekta 85 mg [Alleen op de buitenverpakking]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET OP FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vitekta 150 mg filmomhulde tabletten
Elvitegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg elvitegravir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten.
30 tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/883/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vitekta 150 mg [Alleen op de buitenverpakking]

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vitekta 85 mg filmomhulde tabletten Elvitegravir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vitekta en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vitekta en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Vitekta bevat de werkzame stof elvitegravir.

Vitekta is een **behandeling voor infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV)** bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder.

Vitekta moet altijd samen met bepaalde andere HIV-geneesmiddelen worden ingenomen. Zie rubriek 3, *Hoe neemt u dit middel in?*

HIV produceert een enzym dat HIV-integrase wordt genoemd. Dit enzym helpt het virus zich te vermenigvuldigen in de cellen in uw lichaam. Vitekta zorgt ervoor dat dit enzym niet kan werken en verlaagt de hoeveelheid HIV in uw lichaam. Dit verbetert uw immuunsysteem (natuurlijke afweer) en vermindert het risico op het krijgen van ziektes die verband houden met HIV-infectie.

Met dit geneesmiddel kan een HIV-infectie niet worden genezen. Het is mogelijk dat u tijdens het gebruik van Vitekta toch infecties of andere ziektes krijgt die verband houden met HIV-infectie.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel.** Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.

- **U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen:**
 - **carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne;** deze worden gebruikt om epilepsie te behandelen en om epileptische aanvallen te voorkomen
 - **rifampicine;** dit wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te voorkomen en te behandelen
 - **St. Janskruid (*Hypericum perforatum*),** een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen, of producten waar St. Janskruid in zit

→ **Als een van deze situaties op u van toepassing is, mag u Vitekta niet innemen en moet u onmiddellijk uw arts inlichten.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw behandeling met Vitekta mag alleen worden gestart door een arts met ervaring in het behandelen van HIV-infecties.

U kunt nog steeds HIV doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen. Met dit geneesmiddel kan een HIV-infectie niet worden genezen. Het is mogelijk dat u tijdens het gebruik van Vitekta toch infecties of andere ziektes krijgt die verband houden met HIV-infectie.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- **Als u leverproblemen heeft of vroeger een leverziekte, inclusief hepatitis (leverontsteking), heeft gehad.** Patiënten met een leverziekte, inclusief chronische hepatitis B of C, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel dodelijke levercomplicaties. Als u een hepatitis B-infectie heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor u is.

→ **Als een van deze situaties op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts voordat u Vitekta inneemt.**

Tijdens het gebruik van Vitekta

Wees bedacht op de volgende symptomen (verschijnselen):

- **verschijnselen van ontsteking of infectie**
- **botproblemen**

→ **Als u een van deze symptomen opmerkt, licht dan onmiddellijk uw arts in.** Zie voor meer informatie paragraaf 4 van deze bijsluiter.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van Vitekta bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is nog niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vitekta nog andere geneesmiddelen, of bent u van plan dat te gaan doen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen en kruidengeneesmiddelen die u zonder voorschrift heeft verkregen. Wisselwerkingen van Vitekta met andere geneesmiddelen zijn mogelijk, en deze kunnen de hoeveelheid Vitekta of van de andere geneesmiddelen in uw bloed beïnvloeden. Hierdoor kan het zijn dat uw geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen eventuele bijwerkingen verergeren.

Geneesmiddelen die u nooit samen met Vitekta mag innemen:

- **carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne;** deze worden gebruikt om epilepsie te behandelen en om epileptische aanvallen te voorkomen
- **rifampicine;** dit wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te voorkomen en te behandelen
- **St. Janskruid (*Hypericum perforatum*),** een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen, of producten waar St. Janskruid in zit

Andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie:

U mag Vitekta niet innemen met andere geneesmiddelen die het volgende bevatten:

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

Neem contact op met uw arts als u het volgende inneemt:

- **efavirenz**
- **nevirapine**
- **didanosine** (zie ook rubriek 3 van deze bijsluiter)

→ **Neem contact op met uw arts** als u een van deze HIV-geneesmiddelen inneemt.

Andere soorten geneesmiddelen:

Neem contact op met uw arts als u het volgende inneemt:

- **rifabutine;** dit wordt gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties zoals tuberculose
- **warfarine;** dit wordt gebruikt om het bloed dunner te maken
- **anticonceptiepil;** deze wordt gebruikt om zwangerschap te voorkomen
- **bosentan;** dit wordt gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie
- **antacida (maagzuurremmende middelen);** deze worden gebruikt voor de behandeling van brandend maagzuur of zuurreflux, zoals aluminium-/magnesiumhydroxide of calciumcarbonaat (zie ook rubriek 3 van deze bijsluiter)
- **multivitaminen;** deze worden gebruikt als aanvulling op uw voeding (zie ook rubriek 3 van deze bijsluiter).

→ **Neem contact op met uw arts** als een van deze situaties op u van toepassing is.

→ **Neem contact op met uw arts als u een van deze of andere geneesmiddelen inneemt.** Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u een geneesmiddel gebruikt.

- **Vrouwen mogen niet zwanger worden** tijdens behandeling met Vitekta.
- Gebruik een effectieve vorm van anticonceptie terwijl u Vitekta gebruikt.
- **Licht onmiddellijk uw arts in als u zwanger wordt.** Als u zwanger bent, mag u Vitekta niet gebruiken tenzij u en uw arts tot de conclusie komen dat het echt noodzakelijk is. Uw arts bespreekt met u de mogelijke voordelen en risico's van het innemen van Vitekta voor u en uw kind.

Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Vitekta. Het is niet bekend of de werkzame stof in dit geneesmiddel kan worden uitgescheiden in de moedermelk. Als u een vrouw met HIV bent, wordt aanbevolen om geen borstvoeding te geven om te voorkomen dat het virus via de moedermelk op de baby overgebracht wordt.

Vitekta bevat lactose

Licht uw arts in als u een lactose-intolerantie heeft of een intolerantie voor andere suikers.

Vitekta bevat lactose. Indien u een lactose-intolerantie heeft, of indien uw arts u heeft meegedeeld dat

u een intolerantie voor andere suikers heeft, overleg dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit is om ervoor te zorgen dat uw geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer uw arts dat zegt.

U moet Vitekta altijd met een van de volgende combinaties van geneesmiddelen innemen:

- atazanavir en ritonavir
- darunavir en ritonavir
- fosamprenavir en ritonavir
- lopinavir/ritonavir

Een dosis van 85 mg wordt aanbevolen:

als u Vitekta inneemt met:

- atazanavir en ritonavir
- lopinavir/ritonavir.

Bij deze combinaties is de dosis elke dag één tablet van 85 mg, met voedsel. Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door. Neem de tablet van 85 mg op hetzelfde tijdstip in als atazanavir en ritonavir, of op hetzelfde tijdstip als de eerste dosis van lopinavir/ritonavir.

Een dosis van 150 mg wordt aanbevolen:

als u Vitekta inneemt met:

- darunavir en ritonavir
- fosamprenavir en ritonavir.

Bij deze combinaties is de dosis elke dag één tablet van 150 mg, met voedsel. Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door. Neem de tablet van 150 mg op hetzelfde tijdstip in als de eerste dosis van darunavir of fosamprenavir en ritonavir. Raadpleeg de bijsluiter van Vitekta 150 mg tabletten.

Als u ook andere geneesmiddelen inneemt:

Als u ook didanosine inneemt, neem didanosine dan ten minste 1 uur voor of ten minste 2 uur na Vitekta in.

Als u ook een antacidum (maagzuurremmend middel), zoals aluminium-/magnesiumhydroxide of calciumcarbonaat, of een **multivitaminesupplement inneemt,** neem dit ten minste 4 uur voor of ten minste 4 uur na Vitekta in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis Vitekta heeft ingenomen, kunt u een verhoogd risico lopen op mogelijke bijwerkingen door dit geneesmiddel (zie rubriek 4 van deze bijsluiter).

Raadpleeg onmiddellijk uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de tabletten bij de hand, zodat u makkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis Vitekta overslaat.

Als u een dosis heeft overgeslagen:

- **Als u dit ontdekt binnen 18 uur** na het tijdstip waarop u Vitekta gewoonlijk inneemt, moet u de tablet zo spoedig mogelijk innemen. Neem de tablet altijd met voedsel in. Neem de volgende dosis in volgens uw normale schema.
- **Als u dit ontdekt 18 uur of langer** na het tijdstip waarop u Vitekta gewoonlijk inneemt, mag u de overgeslagen dosis niet meer innemen. Wacht en neem de volgende dosis, met voedsel, op het normale tijdstip in.

Als u binnen 1 uur na het innemen van Vitekta moet overgeven, neem dan een nieuwe tablet met voedsel in.

Stop niet met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Vitekta zonder met uw arts te overleggen. Het stoppen met Vitekta kan een ernstige negatieve invloed hebben op uw reactie op toekomstige behandelingen. Als u ongeacht om welke reden bent gestopt met Vitekta, raadpleeg dan uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van Vitekta tabletten.

Als u bijna door uw voorraad Vitekta heen bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voor een nieuwe voorraad. Dit is erg belangrijk, aangezien de virusconcentratie kan oplopen als u de behandeling onderbreekt, ook al is dat maar heel kort. Hierdoor kan het moeilijker worden de ziekte te behandelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bij de behandeling van HIV-infectie is het niet altijd mogelijk te bepalen of sommige van de ongewenste effecten door Vitekta worden veroorzaakt of door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd inneemt, of door de HIV-infectie zelf.

Vaak voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij maximaal 1 op de 10 behandelde patiënten optreden)

- builrij
- braken
- huiduitslag
- hoofdpijn
- diarree
- misselijkheid
- vermoeidheid.

Soms voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij maximaal 1 op de 100 behandelde patiënten optreden)

- gedachten aan zelfmoord en zelfmoordpogingen (bij patiënten die eerder een depressie of psychische problemen hebben gehad)
- depressie
- slapeloosheid (*insomnia*)

- problemen met de spijsvertering die leiden tot klachten na maaltijden (*dyspepsie*)
- opgeblazen gevoel
- winderigheid (*flatulentie*)
- duizeligheid
- tintelingen
- slaperigheid
- abnormale smaak.

→ Als u denkt dat u misschien een van deze bijwerkingen heeft, neem dan contact op met uw arts.

Andere effecten die kunnen voorkomen tijdens behandeling van HIV

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- **Symptomen (verschijnselen) van ontsteking of infectie.** Als u een voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) heeft en u heeft een infectie, is het mogelijk dat u symptomen van infectie en ontsteking krijgt of dat de symptomen van een bestaande infectie verergeren wanneer de behandeling met Vitekta wordt gestart. Deze symptomen kunnen erop duiden dat het verbeterde immuunsysteem van uw lichaam (natuurlijke afweer) de infectie bestrijdt. Wees bedacht op verschijnselen van ontsteking of infectie kort nadat u begint met het innemen van Vitekta. Als u verschijnselen van ontsteking of infectie opmerkt, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts**. Naast opportunistische infecties (infecties die optreden bij patiënten met een zwak immuunsysteem), kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Botproblemen.** Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die *osteonecrose* wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door vermindering van de bloedtoevoer naar het bot). De duur van de antiretrovirale combinatietherapie, het gebruik van corticosteroïden, het drinken van alcohol, een zeer zwak immuunsysteem en verhoogde Body Mass Index kunnen enkele van de vele risicofactoren zijn voor ontwikkeling van deze aandoening. Verschijnselen van osteonecrose zijn:
 - stijfheid in de gewrichten
 - pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders)
 - moeilijk kunnen bewegen.
 Als u een van deze symptomen opmerkt, neem dan contact op met uw arts.

Het melden van bijwerkingen

→ Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles en de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is elvitegravir. Elke filmomhulde tablet bevat 85 mg elvitegravir.

De andere stoffen in dit middel zijn

Tabletkern:

Croscarmellose-natrium, hydroxypropylcellulose, lactose (als monohydraat), magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat.

Filmomhulling:

Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132), macrogol 3350 (E1521), polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd) (E1203), talk (E553B), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Vitekta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vitekta filmomhulde tabletten zijn groene, vijfhoekige tabletten met aan de ene kant van de tablet "GSP" en aan de andere kant van de tablet "85" gegraveerd.

De volgende verpakkingsgrootte is verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences Ges.m.b.H.
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vitekta 150 mg filmomhulde tabletten Elvitegravir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vitekta en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vitekta en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Vitekta bevat de werkzame stof elvitegravir.

Vitekta is een **behandeling voor infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV)** bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder.

Vitekta moet altijd samen met bepaalde andere HIV-geneesmiddelen worden ingenomen. Zie rubriek 3, *Hoe neemt u dit middel in?*

HIV produceert een enzym dat HIV-integrase wordt genoemd. Dit enzym helpt het virus zich te vermenigvuldigen in de cellen in uw lichaam. Vitekta zorgt ervoor dat dit enzym niet kan werken en verlaagt de hoeveelheid HIV in uw lichaam. Dit verbetert uw immuunsysteem (natuurlijke afweer) en vermindert het risico op het krijgen van ziektes die verband houden met HIV-infectie.

Met dit geneesmiddel kan een HIV-infectie niet worden genezen. Het is mogelijk dat u tijdens het gebruik van Vitekta toch infecties of andere ziektes krijgt die verband houden met HIV-infectie.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel.** Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.

- **U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen:**
 - **carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne;** deze worden gebruikt om epilepsie te behandelen en om epileptische aanvallen te voorkomen
 - **rifampicine;** dit wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te voorkomen en te behandelen
 - **St. Janskruid (*Hypericum perforatum*),** een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen, of producten waar St. Janskruid in zit

→ **Als een van deze situaties op u van toepassing is, mag u Vitekta niet innemen en moet u onmiddellijk uw arts inlichten.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw behandeling met Vitekta mag alleen worden gestart door een arts met ervaring in het behandelen van HIV-infecties.

U kunt nog steeds HIV doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen. Met dit geneesmiddel kan een HIV-infectie niet worden genezen. Het is mogelijk dat u tijdens het gebruik van Vitekta toch infecties of andere ziektes krijgt die verband houden met HIV-infectie.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- **Als u leverproblemen heeft of vroeger een leverziekte, inclusief hepatitis (leverontsteking), heeft gehad.** Patiënten met een leverziekte, inclusief chronische hepatitis B of C, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel dodelijke levercomplicaties. Als u een hepatitis B-infectie heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor u is.

→ **Als een van deze situaties op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts voordat u Vitekta inneemt.**

Tijdens het gebruik van Vitekta

Wees bedacht op de volgende symptomen (verschijnselen):

- **verschijnselen van ontsteking of infectie**
- **botproblemen**

→ **Als u een van deze symptomen opmerkt, licht dan onmiddellijk uw arts in.** Zie voor meer informatie paragraaf 4 van deze bijsluiter.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van Vitekta bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is nog niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vitekta nog andere geneesmiddelen, of bent u van plan dat te gaan doen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen en kruidengeneesmiddelen die u zonder voorschrift heeft verkregen. Wisselwerkingen van Vitekta met andere geneesmiddelen zijn mogelijk, en deze kunnen de hoeveelheid Vitekta of van de andere geneesmiddelen in uw bloed beïnvloeden. Hierdoor kan het zijn dat uw geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen eventuele bijwerkingen verergeren.

Geneesmiddelen die u nooit samen met Vitekta mag innemen:

- **carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne;** deze worden gebruikt om epilepsie te behandelen en om epileptische aanvallen te voorkomen
- **rifampicine;** dit wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te voorkomen en te behandelen
- **St. Janskruid (*Hypericum perforatum*),** een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen, of producten waar St. Janskruid in zit

Andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie:

U mag Vitekta niet innemen met andere geneesmiddelen die het volgende bevatten:

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

Neem contact op met uw arts als u het volgende inneemt:

- **efavirenz**
- **nevirapine**
- **didanosine** (zie ook rubriek 3 van deze bijsluiter)

→ **Neem contact op met uw arts als u een van deze HIV-geneesmiddelen inneemt.**

Andere soorten geneesmiddelen:

Neem contact op met uw arts als u het volgende inneemt:

- **rifabutine;** dit wordt gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties zoals tuberculose
- **warfarine;** dit wordt gebruikt om het bloed dunner te maken
- **anticonceptiepil;** deze wordt gebruikt om zwangerschap te voorkomen
- **bosentan;** dit wordt gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie
- **antacida (maagzuurremmende middelen);** deze worden gebruikt voor de behandeling van brandend maagzuur of zuurreflux, zoals aluminium-/magnesiumhydroxide of calciumcarbonaat (zie ook rubriek 3 van deze bijsluiter)
- **multivitaminen;** deze worden gebruikt als aanvulling op uw voeding (zie ook rubriek 3 van deze bijsluiter).

→ **Neem contact op met uw arts als een van deze situaties op u van toepassing is.**

→ **Neem contact op met uw arts als u een van deze of andere geneesmiddelen inneemt.** Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u een geneesmiddel gebruikt.

- **Vrouwen mogen niet zwanger worden** tijdens behandeling met Vitekta.
- Gebruik een effectieve vorm van anticonceptie terwijl u Vitekta gebruikt.
- **Licht onmiddellijk uw arts in als u zwanger wordt.** Als u zwanger bent, mag u Vitekta niet gebruiken tenzij u en uw arts tot de conclusie komen dat het echt noodzakelijk is. Uw arts bespreekt met u de mogelijke voordelen en risico's van het innemen van Vitekta voor u en uw kind.

Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Vitekta. Het is niet bekend of de werkzame stof in dit geneesmiddel kan worden uitgescheiden in de moedermelk. Als u een vrouw met HIV bent, wordt aanbevolen om geen borstvoeding te geven om te voorkomen dat het virus via de moedermelk op de baby overgebracht wordt.

Vitekta bevat lactose

Licht uw arts in als u een lactose-intolerantie heeft of een intolerantie voor andere suikers.

Vitekta bevat lactose. Indien u een lactose-intolerantie heeft, of indien uw arts u heeft meegedeeld dat

u een intolerantie voor andere suikers heeft, overleg dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit is om ervoor te zorgen dat uw geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer uw arts dat zegt.

U moet Vitekta altijd met een van de volgende combinaties van geneesmiddelen innemen:

- atazanavir en ritonavir
- darunavir en ritonavir
- fosamprenavir en ritonavir
- lopinavir/ritonavir

Een dosis van 150 mg wordt aanbevolen:

als u Vitekta inneemt met:

- darunavir en ritonavir
- fosamprenavir en ritonavir.

Bij deze combinaties is de dosis elke dag één tablet van 150 mg, met voedsel. Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door. Neem de tablet van 150 mg op hetzelfde tijdstip in als de eerste dosis van darunavir of fosamprenavir en ritonavir.

Een dosis van 85 mg wordt aanbevolen:

als u Vitekta inneemt met:

- atazanavir en ritonavir
- lopinavir/ritonavir.

Bij deze combinaties is de dosis elke dag één tablet van 85 mg, met voedsel. Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door. Neem de tablet van 85 mg op hetzelfde tijdstip in als atazanavir en ritonavir, of op hetzelfde tijdstip als de eerste dosis van lopinavir/ritonavir. Raadpleeg de bijsluiter van Vitekta 85 mg tabletten.

Als u ook andere geneesmiddelen inneemt:

Als u ook didanosine inneemt, neem didanosine dan ten minste 1 uur voor of ten minste 2 uur na Vitekta in.

Als u ook een antacidum (maagzuurremmend middel), zoals aluminium-/magnesiumhydroxide of calciumcarbonaat, of een **multivitaminesupplement inneemt,** neem dit ten minste 4 uur voor of ten minste 4 uur na Vitekta in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis Vitekta heeft ingenomen, kunt u een verhoogd risico lopen op mogelijke bijwerkingen door dit geneesmiddel (zie rubriek 4 van deze bijsluiter).

Raadpleeg onmiddellijk uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de tabletten bij de hand, zodat u makkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis Vitekta overslaat.

Als u een dosis heeft overgeslagen:

- **Als u dit ontdekt binnen 18 uur** na het tijdstip waarop u Vitekta gewoonlijk inneemt, moet u de tablet zo spoedig mogelijk innemen. Neem de tablet altijd met voedsel in. Neem de volgende dosis in volgens uw normale schema.
- **Als u dit ontdekt 18 uur of langer** na het tijdstip waarop u Vitekta gewoonlijk inneemt, mag u de overgeslagen dosis niet meer innemen. Wacht en neem de volgende dosis, met voedsel, op het normale tijdstip in.

Als u binnen 1 uur na het innemen van Vitekta moet overgeven, neem dan een nieuwe tablet met voedsel in.

Stop niet met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Vitekta zonder met uw arts te overleggen. Het stoppen met Vitekta kan een ernstige negatieve invloed hebben op uw reactie op toekomstige behandelingen. Als u ongeacht om welke reden bent gestopt met Vitekta, raadpleeg dan uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van Vitekta tabletten.

Als u bijna door uw voorraad Vitekta heen bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voor een nieuwe voorraad. Dit is erg belangrijk, aangezien de virusconcentratie kan oplopen als u de behandeling onderbreekt, ook al is dat maar heel kort. Hierdoor kan het moeilijker worden de ziekte te behandelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bij de behandeling van HIV-infectie is het niet altijd mogelijk te bepalen of sommige van de ongewenste effecten door Vitekta worden veroorzaakt of door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd inneemt, of door de HIV-infectie zelf.

Vaak voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij maximaal 1 op de 10 behandelde patiënten optreden)

- builrij
- braken
- huiduitslag
- hoofdpijn
- diarree
- misselijkheid
- vermoeidheid.

Soms voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij maximaal 1 op de 100 behandelde patiënten optreden)

- gedachten aan zelfmoord en zelfmoordpogingen (bij patiënten die eerder een depressie of psychische problemen hebben gehad)
- depressie
- slapeloosheid (*insomnia*)

- problemen met de spijsvertering die leiden tot klachten na maaltijden (*dyspepsie*)
- opgeblazen gevoel
- winderigheid (*flatulentie*)
- duizeligheid
- tintelingen
- slaperigheid
- abnormale smaak.

→ Als u denkt dat u misschien een van deze bijwerkingen heeft, neem dan contact op met uw arts.

Andere effecten die kunnen voorkomen tijdens behandeling van HIV

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- **Symptomen (verschijnselen) van ontsteking of infectie.** Als u een voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) heeft en u heeft een infectie, is het mogelijk dat u symptomen van infectie en ontsteking krijgt of dat de symptomen van een bestaande infectie verergeren wanneer de behandeling met Vitekta wordt gestart. Deze symptomen kunnen erop duiden dat het verbeterde immuunsysteem van uw lichaam (natuurlijke afweer) de infectie bestrijdt. Wees bedacht op verschijnselen van ontsteking of infectie kort nadat u begint met het innemen van Vitekta. Als u verschijnselen van ontsteking of infectie opmerkt, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts**. Naast opportunistische infecties (infecties die optreden bij patiënten met een zwak immuunsysteem), kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Botproblemen.** Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die *osteonecrose* wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door vermindering van de bloedtoevoer naar het bot). De duur van de antiretrovirale combinatietherapie, het gebruik van corticosteroïden, het drinken van alcohol, een zeer zwak immuunsysteem en verhoogde Body Mass Index kunnen enkele van de vele risicofactoren zijn voor ontwikkeling van deze aandoening. Verschijnselen van osteonecrose zijn:
 - stijfheid in de gewrichten
 - pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders)
 - moeilijk kunnen bewegen.
 Als u een van deze symptomen opmerkt, neem dan contact op met uw arts.

Het melden van bijwerkingen

→ **Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.** U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles en de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is elvitegravir. Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg elvitegravir.

De andere stoffen in dit middel zijn

Tabletkern:

Croscarmellose-natrium, hydroxypropylcellulose, lactose (als monohydraat), magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat.

Filmomhulling:

Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132), macrogol 3350 (E1521), polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd) (E1203), talk (E553B), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Vitekta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vitekta filmomhulde tabletten zijn groene, driehoekige tabletten met aan de ene kant van de tablet "GSP" en aan de andere kant van de tablet "150" gegraveerd.

De volgende verpakkingsgrootte is verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

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

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

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

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd