

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vitekta 85 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 85 mg elwitegrawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 6,2 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Zielona tabletka powlekana w kształcie pięciokąta o wymiarach 8,9 mm x 8,7 mm, z wytłoczonym na jednej stronie tabletki oznakowaniem „GSI”, zaś na drugiej stronie tabletki liczbą „85”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Vitekta, podawany równocześnie z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem i z innymi lekami przeciwwirusowymi, jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych, zakażonych HIV-1 bez stwierdzonych mutacji związanych z opornością na elwitegrawir (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Produkt Vitekta należy podawać w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego równocześnie podawanego inhibitora proteazy wzmocnionego rytonawirem.

Zalecana dawka produktu Vitekta to jedna tabletka 85 mg lub jedna tabletka 150 mg, przyjmowana doustnie, raz na dobę, z pożywieniem. Dobór dawki produktu Vitekta zależy od równocześnie podawanego inhibitora proteazy (patrz tabela 1 i punkty 4.4 i 4.5). Stosowanie tabletki 150 mg, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitekta 150 mg tabletki powlekane.

Produkt Vitekta należy podawać raz na dobę w następujący sposób:

- w tym samym czasie co inhibitor proteazy wzmocniony rytonawirem, przyjmowany raz na dobę
- lub z pierwszą dawką inhibitora proteazy wzmocnionego rytonawirem, przyjmowanego dwa razy na dobę.

Tabela 1: Zalecane schematy dawkowania

Dawka produktu Vitekta	Dawka równocześnie podawanego inhibitora proteazy wzmocnionego rytonawirem
85 mg raz na dobę	atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg raz na dobę
	lopinawir 400 mg i rytonawir 100 mg dwa razy na dobę
150 mg raz na dobę	darunawir 600 mg i rytonawir 100 mg dwa razy na dobę
	fosamprenawir 700 mg i rytonawir 100 mg dwa razy na dobę

Brak danych dotyczących zalecenia stosowania produktu Vitekta z częstościami dawkowania lub inhibitorami proteazy HIV-1 innymi niż te przedstawione w tabeli 1.

Pominięta dawka

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Vitekta i minęło mniej niż 18 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Vitekta z pożywieniem i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Vitekta i minęło więcej niż 18 godzin, a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Vitekta u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vitekta u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Niewydolność wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vitekta u pacjentów z lekką (stopień A według klasyfikacji Child-Pugha) lub umiarkowaną (stopień B według klasyfikacji Child-Pugha) niewydolnością wątroby. Elwitegrawiru nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugha) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności elwitegrawiru u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1). Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Vitekta należy przyjmować doustnie, raz na dobę, z pożywieniem (patrz punkt 5.2). Tabletki powlekane nie należy żuć ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne podawanie następujących produktów leczniczych, ze względu na możliwość utraty odpowiedzi wirusologicznej i możliwy rozwój oporności (patrz punkt 4.5):

- leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina
- leki przeciwpłatkowe: ryfampicyna
- produkty ziołowe: dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Stosowanie produktu Vitekta z inhibitorami proteazy HIV-1 lub częstościami dawkowania innymi niż te przedstawione w tabeli 1 może prowadzić do nieodpowiednich lub zwiększonych stężeń elwitegrawiru i (lub) równocześnie podawanych produktów leczniczych w osoczu.

Oporność

Wirusy odporne na elwitegrawir wykazują w większości przypadków oporność krzyżową na inhibitor transferu łańcucha integrazy raltegrawir (patrz punkt 5.1).

Elwitegrawir ma stosunkowo niską barierę genetyczną na oporność. Z tego powodu produkt Vitekta należy w miarę możliwości podawać z całkowicie aktywnym inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem i drugim całkowicie aktywnym lekiem przeciwretrowirusowym, aby zminimalizować możliwość niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności (patrz punkt 5.1).

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Elwitegrawir jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Równoczesne podawanie produktu Vitekta i silnych induktorów CYP3A (w tym dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*], ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu i fenytoiny) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Równoczesne podawanie produktu Vitekta i umiarkowanych induktorów CYP3A (w tym między innymi efawirenzu i bozentanu) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Z powodu konieczności równoczesnego podawania produktu Vitekta z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lekarze przepisujący lek powinni zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego równocześnie podawanego inhibitora proteazy i rytonawiru, przedstawiającą opis przeciwwskazanych produktów leczniczych i innych istotnych interakcji lekowych, które mogą powodować potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane lub utratę działania terapeutycznego i możliwy rozwój oporności.

Wykazano, że atazanawir z rytonawirem i lopinawir z rytonawirem znacznie zwiększają stężenie elwitegrawiru w osoczu (patrz punkt 4.5). W przypadku stosowania w skojarzeniu z atazanawirem /rytonawirem i lopinawirem/rytonawirem należy zmniejszyć dawkę produktu Vitekta z 150 mg raz na dobę do 85 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Równoczesne podawanie produktu Vitekta i powiązanych substancji czynnych: produkt Vitekta musi być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem. Produktu Vitekta nie należy stosować z inhibitorem proteazy wzmocnionym innym lekiem, ponieważ nie określono zaleceń dotyczących dawkowania dla takich skojarzeń. Wzmocnienie elwitegrawiru lekiem innym niż rytonawir może powodować nieoptymalne stężenia elwitegrawiru i (lub) inhibitora proteazy w osoczu, prowadząc do utraty działania terapeutycznego i możliwego rozwoju oporności.

Produktu Vitekta nie należy stosować w skojarzeniu z produktami zawierającymi elwitegrawir lub inne niż rytonawir środki wzmacniające właściwości farmakokinetyczne.

Wymagania dotyczące antykoncepcji

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować hormonalny środek antykoncepcyjny zawierający co najmniej 30 µg etynyloestradiolu i zawierający norgestymat jako progestagen lub powinny stosować alternatywną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6). Nie przeprowadzono badań dotyczących równoczesnego podawania elwitegrawiru z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestagenu inne niż norgestymat i dlatego należy tego unikać.

Pacjentki stosujące estrogeny w ramach hormonalnej terapii zastępczej należy monitorować klinicznie, czy nie występują u nich objawy niedoboru estrogenów (patrz punkt 4.5).

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących produkt Vitekta lub inne leki przeciwtretowirusowe mogą w dalszym ciągu rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego też ich stan kliniczny powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją prowadzoną przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni przeciwtretowirusowo, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby.

W celu zapewnienia optymalnego schematu leczenia zakażenia HIV u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażeń HIV.

Choroby wątroby

Nie badano stosowania elwitegrawiru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugha). Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Vitekta u pacjentów z lekką (stopień A według klasyfikacji Child-Pugha) lub umiarkowaną (stopień B według klasyfikacji Child-Pugha) niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwtretowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują zaburzenia czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeśli u tych pacjentów wystąpią objawy nasilenia się choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Substancje pomocnicze

Produkt Vitekta zawiera laktozę. Dlatego też tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje z induktorami CYP3A

Elwitegrawir jest metabolizowany głównie przez CYP3A (patrz punkt 5.2). Zakłada się, że produkty lecznicze, które są silnymi (powodującymi > 5-krotne zwiększenie klirensu substratu) lub umiarkowanymi (powodującymi 2-5-krotne zwiększenie klirensu substratu) induktorami CYP3A, zmniejszają stężenie elwitegrawiru w osoczu.

Przeciwwskazane do równoczesnego stosowania

Równoczesne podawanie produktu Vitekta i produktów leczniczych, które są silnymi induktorami CYP3A, jest przeciwwskazane, ponieważ przewidywane zmniejszenie stężenia elwitegrawiru w osoczu może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i możliwego rozwoju oporności na elwitegrawir (patrz punkt 4.3).

Niezalecane do równoczesnego stosowania

Równoczesne podawanie produktu Vitekta i produktów leczniczych, które są umiarkowanymi induktorami CYP3A (w tym między innymi efawirenu i bozentanu), nie jest zalecane, ponieważ przewidywane zmniejszenie stężenia elwitegrawiru w osoczu może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i możliwego rozwoju oporności na elwitegrawir (patrz punkt 4.4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki produktu Vitekta

Elwitegrawir ulega metabolizmowi oksydacyjnemu za pośrednictwem CYP3A (główny szlak) i glukuronizacji przez enzymy UGT1A1/3 (wtórny szlak). Równoczesne podawanie produktu Vitekta i produktów leczniczych, które są silnymi inhibitorami UGT1A1/3, może powodować zwiększenie stężenia elwitegrawiru w osoczu i może być konieczne dostosowanie dawki. Na przykład wykazano, że atazanawir z rytonawirem i lopinawir z rytonawirem (silne inhibitory UGT1A1/3) znacznie zwiększają stężenie elwitegrawiru w osoczu (patrz tabela 2). Zatem w przypadku stosowania w skojarzeniu z atazanawirem/rytonawirem i lopinawirem/rytonawirem należy zmniejszyć dawkę produktu Vitekta z 150 mg raz na dobę do 85 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inne interakcje

Elwitegrawir jest umiarkowanym induktorem i może potencjalnie indukować CYP2C9 i (lub) indukowalne enzymy UGT. Jako taki, elwitegrawir może zmniejszać stężenie substratów CYP2C9 (takich jak warfaryna) lub UGT (takich jak etynyloestradiol) w osoczu. Ponadto badania *in vitro* wykazały, że elwitegrawir jest słabym lub umiarkowanym induktorem enzymów CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A. Elwitegrawir może być również słabym lub umiarkowanym induktorem enzymów CYP2B6 i CYP2C8, ponieważ enzymy te są regulowane w podobny sposób jak CYP2C9 i CYP3A. Jednak dane kliniczne wykazały, że nie występują istotne klinicznie zmiany ekspozycji na metadon (który jest

metabolizowany głównie przez CYP2B6 i CYP2C19) po równoczesnym podawaniu ze wzmocnionym elwitegrawirem w porównaniu z podawaniem samego metadonu (patrz tabela 2).

Elwitegrawir jest substratem OATP1B1 i OATP1B3 oraz inhibitorem OATP1B3 *in vitro*. Znaczenie tych interakcji *in vivo* nie jest jasne.

Poniżej w tabeli 2 wymieniono interakcje zachodzące między elwitegrawirem a ewentualnie podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”). Te interakcje opisano na podstawie badań nad interakcjami lekowymi lub są to przewidywane interakcje ze względu na możliwość ciężkich interakcji i możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub utraty działania terapeutycznego.

Gdy badano interakcje, wpływ na produkt Vitekta był ustalony poprzez porównanie farmakokinetyki wzmocnionego elwitegrawiru (przy użyciu rytonawiru lub kobicystatu jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne) przy braku i obecności równocześnie podawanego produktu leczniczego. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji niewzmocnionego elwitegrawiru. Z wyjątkiem przypadków wskazanych w tabeli 2, dawka wzmocnionego elwitegrawiru lub równocześnie podawanego produktu leczniczego była taka sama jak podczas podawania samego leku lub w skojarzeniu. Parametry farmakokinetyczne inhibitorów proteazy przedstawione w tabeli 2 były oceniane w obecności rytonawiru.

Chociaż mogą nie występować faktyczne lub przewidywane interakcje między produktem leczniczym, a elwitegrawirem, mogą występować interakcje między produktem leczniczym a rytonawirem i (lub) inhibitorem proteazy równocześnie podawanym z elwitegrawirem. Lekarz przepisujący lek powinien zawsze zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru lub inhibitora proteazy.

Tabela 2: Interakcje między elwitegrawirem i innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
LEKI PRZECIWIWRETROWIRUSOWE		
Inhibitory proteazy HIV		
Atazanawir (300 mg raz na dobę) Elwitegrawir (200 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Wykazano, że atazanawir z rytonawirem znacznie zwiększają stężenie elwitegrawiru w osoczu. Elwitegrawir: AUC: ↑ 100% C _{max} : ↑ 85% C _{min} : ↑ 188% Atazanawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35%	W przypadku stosowania w skojarzeniu z atazanawirem dawka produktu Vitekta powinna wynosić 85 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z produktem Vitekta zalecana dawka atazanawiru to 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę. Brak dostępnych danych, aby podać zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
Atazanawir (300 mg raz na dobę) Elwitegrawir (85 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ [*] C _{max} : ↔ [*] C _{min} : ↑ 38% [*] Atazanawir: AUC: ↔ ^{**} C _{max} : ↔ ^{**} C _{min} : ↔ ^{**} [*] w porównaniu z elwitegrawirem i rytonawirem 150 i 100 mg raz na dobę. ^{**} w porównaniu z atazanawirem i rytonawirem 300 i 100 mg raz na dobę.	równoczesnego podawania z innymi dawkami atazanawiru (patrz punkt 4.2).
Darunawir (600 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (125 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg dwa razy na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17%	W przypadku stosowania w skojarzeniu z darunawirem dawka produktu Vitekta powinna wynosić 150 mg raz na dobę. Brak dostępnych danych, aby podać zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku równoczesnego podawania z innymi dawkami darunawiru (patrz punkt 4.2).
Fosamprenawir (700 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (125 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg dwa razy na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	W przypadku stosowania w skojarzeniu z fosamprenawirem dawka produktu Vitekta powinna wynosić 150 mg raz na dobę. Brak dostępnych danych, aby podać zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku równoczesnego podawania z innymi dawkami fosamprenawiru (patrz punkt 4.2).
Lopinawir i rytonawir (400 i 100 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (125 mg raz na dobę)	Wykazano, że lopinawir z rytonawirem znacznie zwiększają stężenie elwitegrawiru w osoczu. Elwitegrawir: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 52% C _{min} : ↑ 138% Lopinawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8%	W przypadku stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem dawka produktu Vitekta powinna wynosić 85 mg raz na dobę. Brak dostępnych danych, aby podać zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku równoczesnego podawania z innymi dawkami lopinawiru i rytonawiru (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
Typranawir (500 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (200 mg raz na dobę) Rytonawir (200 mg dwa razy na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Typranawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11%	Skojarzenie elwitegrawiru z typranawirem nie jest zalecane z powodu niewystarczających danych klinicznych (patrz punkt 4.2).
NRTI		
Dydanozyna (400 mg raz na dobę) Elwitegrawir (200 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dydanozyna: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 16%	Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego należy ją podać co najmniej godzinę przed lub dwie godziny po podaniu Vitekta (który jest podawany z pożywieniem). Zaleca się monitorowanie kliniczne.
Zydowudyna (300 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (200 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zydowudyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z zydowudyną.
Stawudyna (40 mg raz na dobę) Elwitegrawir (200 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Stawudyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta ze stawudyną.
Abakawir (600 mg raz na dobę) Elwitegrawir (200 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abakawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z abakawirem.
Fumaran tenofoviru dizoproksylu (300 mg raz na dobę) Emtrycytabina (200 mg raz na dobę) Elwitegrawir (50 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z fumanem tenofoviru dizoproksylu lub z emtrycytabiną.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
NNRTI		
Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z elwitegrawirem. Oczekuje się, że równoczesne podawanie efawirenz i elwitegrawiru zmniejszy stężenie elwitegrawiru w osoczu, co może powodować utratę działania terapeutycznego i możliwy rozwój oporności.	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna (200 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Etrawiryna: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z etrawiryną.
Newirapina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z elwitegrawirem. Oczekuje się, że równoczesne podawanie newirapiny i elwitegrawiru zmniejszy stężenie elwitegrawiru w osoczu, co może powodować utratę działania terapeutycznego i możliwy rozwój oporności.	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z elwitegrawirem.	Nie oczekuje się, że równoczesne podawanie elwitegrawiru i rylpiwiryny zmieni stężenie elwitegrawiru w osoczu, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vitekta.
Antagoniści CCR5		
Marawirok (150 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Marawirok: § AUC: ↑ 186% C _{max} : ↑ 115% C _{min} : ↑ 323%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z marawirokiem. §Ze względu na hamowanie CYP3A przez rytonawir ekspozycja na marawirok jest znacznie zwiększona.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE SOK ŻOŁĄDKOWY		
Zawiesina zobojętniająca sok żołądkowy zawierająca magnez i (lub) glin (20 ml dawka pojedyncza) Elwitegrawir (50 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir (zawiesina zobojętniająca sok żołądkowy podawana ± 4 godziny od podania elwitegrawiru): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elwitegrawir (równoczesne podanie środka zobojętniającego sok żołądkowy): AUC: ↓ 45% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 41%	Stężenie elwitegrawiru w osoczu jest mniejsze w przypadku stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy ze względu na lokalne kompleksowanie w przewodzie pokarmowym, a nie na zmiany wartości pH w żołądku. Zaleca się, aby między podaniem produktu Vitekta i leków zobojętniających sok żołądkowy upłynęły co najmniej 4 godziny.
SUPLEMENTY DIETY		
Suplementy wielowitaminowe	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z elwitegrawirem.	Ponieważ nie można wykluczyć wpływu kationowego kompleksowania elwitegrawiru podczas równoczesnego podawania z suplementami wielowitaminowymi, zaleca się, aby między podaniem produktu Vitekta i suplementów wielowitaminowych upłynęły co najmniej 4 godziny.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon (80-120 mg raz na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z metadonem.
Buprenorfina/Nalokson (16/4 mg do 24/6 mg na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↑ 12% C _{min} : ↑ 66% Nalokson: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z buprenorfiną/naloksonem.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
LEKI PRZECIWWZAKAŹNE		
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol (200 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67% ↑ Ketokonazol [§]	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z ketokonazolem. [§] Ze względu na hamowanie CYP3A przez rytonawir ekspozycja na ketokonazol jest zwiększona.
Inhibitory proteazy HCV		
Telaprewir (750 mg trzy razy na dobę)/ Elwitegrawir (85 mg raz na dobę) Atazanawir (300 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Telaprewir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 40%* * w porównaniu z atazanawirem 300 mg i rytonawirem 100 mg oraz elwitegrawirem 85 mg raz na dobę.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z atazanawirem wzmocnionym rytonawirem i telaprewirem.
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna (150 mg co drugi dzień) Elwitegrawir (300 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* Ryfabutyna: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔**	Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Vitekta i ryfabutyny. Jeśli skojarzenie jest konieczne, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu w ustalone dni (na przykład poniedziałek-sroda-piątek).
	25-O-deacetylo-ryfabutyna: [§] AUC: ↑ 851%** C _{max} : ↑ 440%** C _{min} : ↑ 1 836%** * w porównaniu z elwitegrawirem i rytonawirem 300 i 100 mg raz na dobę. ** w porównaniu z ryfabutyną 300 mg raz na dobę. Całkowita aktywność przeciwprątkowa była zwiększona o 50%.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vitekta w przypadku równoczesnego podawania ze zmniejszoną dawką ryfabutyny. Nie badano dalszego zmniejszenia dawki ryfabutyny. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka oporności na ryfamycynę i niepowodzenia leczenia. [§] Ze względu na hamowanie CYP3A przez rytonawir ekspozycja na 25-O-deacetylo-ryfabutynę jest zwiększona.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z elwitegrawirem. Równoczesne podawanie elwitegrawiru może mieć wpływ na stężenie warfaryny.	W przypadku równoczesnego podawania z produktem Vitekta zaleca się monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. <i>International Normalized Ratio</i> , INR). W ciągu pierwszych tygodni po przerwaniu leczenia produktem Vitekta należy nadal monitorować INR.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Famotydyna (40 mg raz na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z famotydyną.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA		
Rozuwastatyna (10 mg dawka pojedyncza) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rozuwastatyna: AUC: ↑ 38% C_{max}: ↑ 89% C_{min}: ↑ 43%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z rozuwastatyną.
Atorwastatyna Fluwastatyna Pitawastatyna Prawastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z elwitegrawirem. Nie oczekuje się, że stężenia substratów OATP w osoczu zmienią się po równoczesnym podawaniu elwitegrawiru. Nie oczekuje się, że stężenia elwitegrawiru w osoczu zmienią się po równoczesnym podawaniu substratów/inhibitorów OATP.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z atorwastatyną, fluwastatyną, pitawastatyną lub prawastatyną.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Norgestymat (0,180/0,215 mg raz na dobę) Etynyloestradiol (0,025 mg raz na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Kobicystat (150 mg raz na dobę) ¹	Norgestymat: AUC: ↑ 126% C _{max} : ↑ 108% C _{min} : ↑ 167% Etynyloestradiol: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44% Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Hormonalny środek antykoncepcyjny powinien zawierać co najmniej 30 µg etynyloestradiolu i norgestymat jako progestagen lub pacjentki powinny stosować alternatywną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6). Długoterminowe skutki znacznego zwiększenia ekspozycji na progesteron są nieznane. Nie przeprowadzono badań dotyczących równoczesnego podawania elwitegrawiru z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestymat i dlatego należy tego unikać.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol (40 mg raz na dobę) Elwitegrawir (50 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z omeprazolem.

¹ Badanie przeprowadzono z zastosowaniem tabletki skojarzonej zawierającej ustalone dawki elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Podczas stosowania produktu Vitekta konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania elwitegrawiru u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu elwitegrawiru na reprodukcję. Jednak maksymalne ekspozycje oceniane u królika nie przekraczały tych uzyskiwanych terapeutycznie (patrz punkt 5.3).

Produktu Vitekta nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania elwitegrawiru.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy elwitegrawir/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie elwitegrawiru do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego produktu Vitekta nie należy stosować podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlęta zaleca się, aby kobiety zakażone HIV w żadnym wypadku nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu elwitegrawiru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu elwitegrawiru na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem elwitegrawiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena działań niepożądanych oparta jest na danych pochodzących z kontrolowanego badania klinicznego (GS-US-183-0145), w którym 712 zakażonych HIV-1, uprzednio leczonych przeciwwretrowirusowo dorosłych otrzymywało elwitegrawir (n = 354) lub raltegrawir (n = 358), każdy z nich podawany ze schematem podstawowym składającym się z całkowicie aktywnego, wzmocnionego rytonawirem inhibitorem proteazy i innych leków przeciwwretrowirusowych. Spośród tych 712 pacjentów, 543 (269 elwitegrawir i 274 raltegrawir) i 439 (224 elwitegrawir i 215 raltegrawir) otrzymywało leczenie odpowiednio przez co najmniej 48 i 96 tygodni.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi elwitegrawiru były biegunka (7,1%) i nudności (4,0%) (patrz tabela 3).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane elwitegrawiru na podstawie doświadczenia z badania klinicznego są wymienione w tabeli 3 poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 3: Podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych elwitegrawiru na podstawie doświadczenia przez 96 tygodni z badania klinicznego GS-US-183-0145

Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Niezbyt często	myśli samobójcze i próby samobójcze (u pacjentów z depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie), depresja, bezsenność
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Często	ból głowy
Niezbyt często	zawroty głowy, parestezja, senność, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Często:	ból brzucha, biegunka, wymioty, nudności
Niezbyt często:	niestrawność, rozdęcie brzucha, wzdęcia
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często	wysypka
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Często	zmęczenie

Opis wybranych działań niepożądanych

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Biegunka

W badaniu GS-US-183-0145 biegunka była zgłaszana jako działanie niepożądane u 7,1% pacjentów w grupie otrzymującej elwitegrawir i u 5,3% pacjentów w grupie otrzymującej raltegrawir. U tych pacjentów biegunka miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie prowadziła do przerwania przyjmowania badanego leku.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Vitekta w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia. Leczenie przedawkowania elwitegrawiru polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu czynności życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie elwitegrawiru. Ponieważ elwitegrawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, że elwitegrawir można znaczącym stopniem usunąć za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX11.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Elwitegrawir jest inhibitorem transferu łańcucha integrazy (ang. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) HIV-1. Integraza to enzym kodowany przez HIV-1, konieczny do replikacji wirusa.

Hamowanie integrazy zapobiega integracji DNA HIV-1 do genomowego DNA gospodarza, blokując

tworzenie się prowirusa HIV-1 i szerzenie zakażenia wirusowego. Elwitegrawir nie hamuje ludzkich topoizomeraz I lub II.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Działanie przeciwwirusowe elwitegrawiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na komórkach limfoblastoidalnych, monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach krwi obwodowej, przy czym wartości 50% stężenia skutecznego (EC_{50}) znajdowały się w zakresie od 0,02 do 1,7 nM. Elwitegrawir wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F, G i O (wartości EC_{50} w zakresie od 0,1 do 1,3 nM) i działanie na HIV-2 (wartość EC_{50} 0,53 nM). Aktywność przeciwwirusowa elwitegrawiru *in vitro* w przypadku skojarzenia z lekami przeciwretrowirusowymi z grupy nukleozydowych (nukleotydowych) inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI), nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI), inhibitorów proteazy (PI), inhibitorów transferu łańcucha integrazy, inhibitorów fuzji lub antagonistów koreceptora CCR5 nie wykazała antagonizmu.

Elwitegrawir nie wykazywał hamowania replikacji HBV ani HCV *in vitro*.

Oporność

W hodowli komórkowej

W hodowli komórkowej wyselekcjonowano izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na elwitegrawir. Oporność fenotypowa na elwitegrawir była najczęściej związana z pierwotnymi podstawieniami integrazy T66I, E92Q i Q148R. Dodatkowe podstawienia integrazy wyselekcjonowane w hodowli komórek obejmowały H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q i R263K.

Oporność krzyżowa

Wirusy odporne na elwitegrawir wykazują różne stopnie oporności krzyżowej na inhibitor transferu łańcucha integrazy raltegrawir w zależności od rodzaju i liczby podstawień. Wirusy z ekspresją podstawień T66I/A zachowują wrażliwość na raltegrawir, podczas gdy większość innych typów podstawień związanych z elwitegrawirem jest powiązana ze zmniejszoną wrażliwością na raltegrawir. Z wyjątkiem Y143C/R/H, HIV-1 z podstawieniami T66K, Q148H/K/R lub N155H w integracie pierwotnie związanymi z raltegrawirem jest powiązany ze zmniejszoną wrażliwością na elwitegrawir.

Uprzednio leczeni pacjenci

W analizie izolatów HIV-1 od osób, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w badaniu GS-US-183-0145 do 96. tygodnia, 12/20 (jednego lub kilku podstawień pierwotnie związanych z opornością na elwitegrawir zaobserwowano u 23 z 86 osób z możliwymi do oceny danymi genotypowymi ze sparowanych izolatów początkowych i w momencie niepowodzenia leczenia elwitegrawirem (23/351 osób leczonych elwitegrawirem, 6,6%). Podobne wartości rozwoju oporności na raltegrawir wystąpiły w HIV-1 od osób leczonych raltegrawirem (26/351 osób leczonych raltegrawirem, 7,4%). Najczęstszymi podstawieniami, które wystąpiły w izolatach HIV-1 od osób leczonych elwitegrawirem, to T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) i N155H (n = 5) w integracie. W analizach fenotypowych izolatów HIV-1 z podstawieniami opornościowymi od osób leczonych elwitegrawirem 14/20 (70%) miało zmniejszoną wrażliwość na elwitegrawir, a u 12/20 (60%) występowała zmniejszona wrażliwość na raltegrawir.

Doświadczenie kliniczne

Uprzednio leczeni pacjenci zakażeni HIV-1

Skuteczność elwitegrawiru jest oparta przede wszystkim na analizach do 96. tygodnia z randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania GS-US-183-0145 z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, u uprzednio leczonych, zakażonych HIV-1 pacjentów (n = 702).

W badaniu GS-US-183-0145 pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do otrzymywania elwitegrawiru (150 mg lub 85 mg) raz na dobę lub raltegrawiru 400 mg dwa razy na dobę, każdy z nich podawany ze schematem podstawowym zawierającym całkowicie aktywny, wzmocniony rytonawirem inhibitor proteazy (atazanawir, darunawir, fosamprenawir, lopinawir lub typranawir) i drugi lek. Schemat podstawowy był dobrany przez badacza na podstawie badania oporności

genotypowej i (lub) fenotypowej i wcześniejszego leczenia przeciwretrowirusowego w wywiadzie. Randomizacja była stratyfikowana według miana RNA HIV-1 podczas skriningu ($\leq 100\ 000$ kopii/ml lub $> 100\ 000$ kopii/ml) i grupy drugiego leku (NRTI lub inne grupy). Odsetek odpowiedzi wirusologicznej był oceniany w obu grupach terapeutycznych. Odpowiedź wirusologiczna była zdefiniowana jako uzyskanie niewykrywalnego miana wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml).

Tabele 4 i 5 przedstawiają odpowiednio charakterystykę początkową i wyniki leczenia przez 96 tygodni dla badania GS-US-183-0145.

Tabela 4: Charakterystyka demograficzna i początkowa charakterystyka choroby uprzednio leczonych dorosłych osób zakażonych HIV-1 w badaniu GS-US-183-0145

	Elwitegrawir + schemat podstawowy n = 351	Raltegrawir + schemat podstawowy n = 351
Charakterystyka demograficzna		
Mediana wieku w latach (min-max)	44 (20-78)	45 (19-74)
Płeć		
Mężczyzna	83,2%	80,9%
Kobieta	16,8%	19,1%
Pochodzenie etniczne		
Rasa biała	60,1%	64,4%
Rasa czarna /afroamerykańska	35,6%	32,2%
Rasa azjatycka	2,6%	1,4%
Inna	1,7%	2,0%
Początkowa charakterystyka choroby		
Mediana początkowego miana RNA HIV-1 w osoczu (zakres) $\log_{10}$ kopii/ml	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Odsetek pacjentów z mianem wirusa $> 100\ 000$ kopii/ml	25,6	25,6
Mediana początkowej liczby komórek CD4+ (zakres), komórki/mm ³	227,0 (2,0-1 374,0)	215,0 (1,0-1 497,0)
Odsetek pacjentów z liczbą komórek CD4+ ≤ 200 komórek/mm ³	44,4	44,9
Początkowy wskaźnik wrażliwości genotypowej ^a		
0	1%	$< 1\%$
1	14%	15%
2	81%	83%
3	3%	2%

a Wskaźniki wrażliwości genotypowej są obliczone poprzez zsumowanie wartości lekowrażliwości (1 = wrażliwość; 0 = zmniejszona wrażliwość) wszystkich leków w początkowym schemacie podstawowym.

Tabela 5: Wyniki randomizowanego leczenia przeciwwirusowego w badaniu GS-US-183-0145 w 48. tygodniu i 96. tygodniu (analiza stanu w danej chwili) ^a

	48. tydzień		96. tydzień	
	Elwitegrawir + schemat podstawowy n = 351	Raltegrawir + schemat podstawowy n = 351	Elwitegrawir + schemat podstawowy n = 351	Raltegrawir + schemat podstawowy n = 351
Powodzenie leczenia przeciwwirusowego RNA HIV-1 < 50 kopii/ml	60%	58%	52%	53%
Różnica w leczeniu	2,2% (95% CI = -5,0%; 9,3%)		-0,5% (95% CI = 7,9%; 6,8%)	
Niepowodzenie wirusologiczne^b	33%	32%	36%	34%
Brak danych wirusologicznych w przedziale czasowym 48. tygodnia lub 96. tygodnia	7%	11%	12%	16%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgon ^c	2%	5%	3%	7%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnio dostępne miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml ^d	4%	5%	8%	9%
Brak danych w danym przedziale, ale pacjent leczony badanym lekiem	1%	1%	1%	1%

a Przedział czasowy 48. tygodnia znajduje się między dniem 309 a 364 (włącznie), przedział czasowy 96. tygodnia znajduje się między dniem 645 a 700 (włącznie).

b Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w przedziale czasowym 48. tygodnia lub 96. tygodnia, pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności, pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w chwili zmiany schematu podstawowego, pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane, zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia mieli miano wirusa ≥ 50 kopii/ml.

c Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działania niepożądanego lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1 do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.

d Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych itp.

Elwitegrawir okazał się niegorszy w osiągnięciu miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w porównaniu z raltegrawirem.

Wśród osób ze wskaźnikiem wrażliwości genotypowej ≤ 1 odpowiednio 76% i 69% miało miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w 48. tygodniu w grupie otrzymującej elwitegrawir i grupie otrzymującej raltegrawir. Wśród osób ze wskaźnikiem wrażliwości genotypowej > 1 odpowiednio 57% i 56% miało miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w 48. tygodniu w grupie otrzymującej elwitegrawir i grupie otrzymującej raltegrawir.

W badaniu GS-US-183-0145 średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej w 96. tygodniu wynosiło 205 komórek/mm³ u pacjentów leczonych elwitegrawirem i 198 komórek/mm³ u pacjentów leczonych raltegrawirem.

W badaniu GS-US-183-0145 analizy podgrup według równocześnie podawanego inhibitora proteazy wykazały podobne odsetki powodzenia leczenia przeciwwirusowego dla elwitegrawiru i raltegrawiru w każdej podgrupie inhibitora proteazy w 48. i 96. tygodniu (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) (tabela 6).

Tabela 6: Powodzenie leczenia przeciwwirusowego według równocześnie podawanego inhibitora proteazy w badaniu GS-US-183-0145 w 48. tygodniu i 96. tygodniu (analiza stanu w danej chwili)

			Elwitegrawir w porównaniu z raltegrawirem
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml, n/N (%)	Elwitegrawir (N = 351)	Raltegrawir (N = 351)	Różnica odsetków (95% CI) ^a
Powodzenie leczenia wirusologicznego w 48. tygodniu			
Darunawir/rytonawir	126/202 (62,4%)	122/207 (58,9%)	3,4% (-6,0% do 12,9%)
Lopinawir/rytonawir	39/68 (57,4%)	37/68 (54,4%)	2,9% (-13,7% do 19,6%)
Atazanawir/rytonawir	34/61 (55,7%)	28/51 (54,9%)	0,8% (-17,7% do 19,3%)
Fosamprenawir/rytonawir	8/14 (57,1%)	10/18 (55,6%)	1,6% (-33,0% do 36,2%)
Typranawir/rytonawir	3/6 (50,0%)	5/7 (71,4%)	-21,4% (-73,6% do 30,7%)
Powodzenie leczenia wirusologicznego w 96. tygodniu			
Darunawir/rytonawir	105/202 (52,0%)	112/207 (54,1%)	-2,1% (-11,8% do 7,5%)
Lopinawir/rytonawir	36/68 (52,9%)	37/68 (54,4%)	-1,5% (-18,2% do 15,3%)
Atazanawir/rytonawir	33/61 (54,1%)	23/51 (45,1%)	9,0% (-9,5% do 27,5%)
Fosamprenawir/rytonawir	7/14 (50,0%)	11/18 (61,1%)	-11,1% (-45,7% do 23,4%)
Typranawir/rytonawir	3/6 (50,0%)	3/7 (42,9%)	7,1% (-47,1% do 61,4%)

a Różnica odsetków i ich wartości 95% CI między randomizowanymi grupami terapeutycznymi jest oparta na aproksymacji rozkładu normalnego.

Mimo ograniczenia wynikającego z małej liczby kobiet w badaniu GS-US-183-0145, analiza podgrup według płci wykazała, że odsetki powodzenia leczenia przeciwwirusowego u kobiet w 48. i 96. tygodniu (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) były liczbowo mniejsze w grupie otrzymującej elwitegrawir niż w grupie otrzymującej raltegrawir. Odsetki powodzenia leczenia przeciwwirusowego w 48. tygodniu dla elwitegrawiru i raltegrawiru wynosiły odpowiednio 47,5% (28/59) i 62,7% (42/67) (różnica: -12,3% [95% CI: -30,1% do 5,5%]) dla kobiet oraz odpowiednio 62,3% (182/292) i 56,3% (160/284) (różnica: 5,3% [95% CI: -2,5% do 13,2%]) dla mężczyzn. Odsetki powodzenia leczenia przeciwwirusowego w 96. tygodniu dla elwitegrawiru i raltegrawiru wynosiły odpowiednio 39,0% (23/59) i 52,2% (35/67) (różnica: -8,4% [95% CI: -26,1% do 9,2%]) dla kobiet oraz odpowiednio 55,1% (161/292) i 53,2% (151/284) (różnica: 1,5% [95% CI: -6,5% do 9,6%]) dla mężczyzn.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań elwitegrawiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym z pożywieniem elwitegrawiru wzmocnionego rytonawirem pacjentom zakażonym HIV-1 zaobserwowano maksymalne stężenia elwitegrawiru w osoczu 4 godziny po podaniu dawki. Średnie wartości C_{max} , AUC_{tau} i C_{trough} w stanie stacjonarnym (wartość średnia $\pm$ SD) po wielokrotnym podaniu elwitegrawiru i wzmocnionego rytonawirem inhibitora proteazy (150 mg elwitegrawiru z darunawirem lub fosamprenawirem; 85 mg elwitegrawiru z atazanawirem lub lopinawirem) pacjentom zakażonym HIV-1 wynosiły odpowiednio $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$

i $0,38 \pm 0,22$ µg/ml dla elwitegrawiru. Nie określono bezwzględnej dostępności biologicznej po podaniu doustnym.

W porównaniu z podaniem na czczo podawanie wzmocnionego elwitegrawiru w postaci skojarzenia ustalonej dawki 150 mg elwitegrawiru/150 mg kobicystatu/200 mg emtrycytabiny/245 mg fumaranu tenofowiru dizoproksylu z lekkim posiłkiem (około 373 kcal, 20% tłuszczu) lub posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (około 800 kcal, 50% tłuszczu) prowadziło do zwiększenia ekspozycji na elwitegrawir. C_{max} i AUC_{tau} elwitegrawiru zwiększyły się po podaniu z lekkim posiłkiem odpowiednio o 22% i 36%, a po podaniu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu zwiększyły się odpowiednio o 56% i 91%.

Dystrybucja

Elwitegrawir wiąże się z białkami osocza ludzkiego w 98-99% i jest to niezależne od stężenia leku w zakresie od 1,0 ng/ml do 1,6 µg/ml. Stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosi średnio 1,37.

Metabolizm

Elwitegrawir ulega metabolizmowi oksydacyjnemu za pośrednictwem CYP3A (główny szlak) i glukuronizacji przez enzymy UGT1A1/3 (wtórny szlak).

Rytonawir hamuje CYP3A, tym samym znacznie zwiększając stężenie elwitegrawiru w osoczu. Podawanie rytonawiru raz na dobę (20-200 mg) prowadzi do zwiększenia ekspozycji na elwitegrawir po wielokrotnym podawaniu raz na dobę, z ekspozycją na elwitegrawir osiągającą plateau przy około 100 mg rytonawiru. Dalsze zwiększanie dawki rytonawiru nie prowadzi do dalszego zwiększenia ekspozycji na elwitegrawir. Produkt Vitekta jest wskazany do stosowania tylko w przypadku równoczesnego podawania z rytonawirem jako lekiem wzmacniającym.

Średnia ekspozycja na niewzmocniony elwitegrawir w stanie stacjonarnym (AUC_{tau}) jest ~ 20% mniejsza po wielokrotnym podawaniu w porównaniu z dawką pojedynczą, co wskazuje na umiarkowaną autoindukcję metabolizmu. Po wzmocnieniu rytonawirem (100 mg) zahamowanie metabolizmu elwitegrawiru jest obserwowane ze znacznie zwiększoną ekspozycją ogólnoustrojową (20-krotnie większe AUC); wysoką wartością najniższego stężenia i dłuższą medianą okresu półtrwania w fazie eliminacji (9,5 wobec 3,5 godziny).

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki elwitegrawiru wzmocnionego rytonawirem, znakowanego ^{14}C , elwitegrawir był dominującą substancją w osoczu, stanowiącą odpowiednio około 94% i 61% radioaktywności we krwi krążącej po 32 i 48 godzinach. Stężenia metabolitów wytworzonych poprzez hydroksylację aromatyczną i alifatyczną lub glukuronidację są bardzo małe i nie mają wpływu na ogólną aktywność przeciwirusową elwitegrawiru.

Eliminacja

Po podaniu doustnym elwitegrawiru wzmocnionego rytonawirem, znakowanego ^{14}C , 94,8% dawki odzyskano w kale, co się pokrywa z eliminacją wątrobowo-żółciową elwitegrawiru; 6,7% podanej dawki było wydalone w postaci metabolitów z moczem. Mediana końcowego okresu półtrwania elwitegrawiru wzmocnionego rytonawirem w osoczu wynosi około 8,7 do 13,7 godziny.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na elwitegrawir w osoczu jest nieliniowa i mniejsza niż proporcjonalna do dawki, prawdopodobnie z powodu wchłaniania ograniczonego rozpuszczalnością.

Osoby w podeszłym wieku

Nie dokonano pełnej oceny farmakokinetyki elwitegrawiru u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Płeć

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce wzmocnionego elwitegrawiru ze względu na płeć.

Pochodzenie etniczne

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce wzmocnionego elwitegrawiru ze względu na pochodzenie etniczne.

Dzieci i młodzież

Nie określono farmakokinetyki elwitegrawiru u dzieci i młodzieży.

Niewydolność nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki wzmocnionego elwitegrawiru z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z ciężką niewydolnością nerek (oszacowany klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elwitegrawiru pomiędzy pacjentami z ciężką niewydolnością nerek a osobami zdrowymi. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vitekta u pacjentów z niewydolnością nerek.

Niewydolność wątroby

Elwitegrawir jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki wzmocnionego elwitegrawiru z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B według klasyfikacji Child-Pugha). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elwitegrawiru pomiędzy pacjentami z umiarkowaną niewydolnością a osobami zdrowymi. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vitekta u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań nad wpływem ciężkiej niewydolności wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugha) na farmakokinetykę elwitegrawiru.

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) wirusem zapalenia wątroby typu C

Ograniczone dane z analizy farmakokinetyki populacji ($n = 56$) wykazały, że równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C nie miało klinicznie znaczącego wpływu na narażenie na wzmocniony elwitegrawir.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Maksymalne dawki elwitegrawiru badane w badaniach toksycznego wpływu na rozwój potomstwa u szczurów i królików odpowiadały ekspozycjom, które są odpowiednio około 29-krotne i 0,2-krotne w porównaniu z ekspozycją terapeutyczną u ludzi.

Uzyskano ujemny wynik dla elwitegrawiru w bakteryjnym teście mutagenności *in vitro* (test Ames) i ujemny wynik w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczura w dawkach do 2 000 mg/kg. W teście aberracji chromosomalnych w warunkach *in vitro* uzyskano ujemny wynik dla elwitegrawiru z aktywacją metaboliczną, jednakże bez aktywacji zaobserwowano niejednoznaczne odpowiedzi.

Długoterminowe badania rakotwórczości elwitegrawiru po podaniu doustnym myszom i szczurom nie wykazały działania rakotwórczego.

Substancja czynna elwitegrawir jest trwała w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan

Otoczka

Indygotyna, lak aluminiowy (E132)
Makrogol 3350 (E1521)
Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany) (E1203)
Talk (E553B)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych.

Wielkość opakowania: 1 butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/883/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 listopada 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vitekta 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg elwitegrawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 10,9 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Zielona tabletka powlekana w kształcie trójkąta o wymiarach 10,9 mm x 10,5 mm, z wytłoczonym na jednej stronie tabletki oznakowaniem „GSI”, zaś na drugiej stronie tabletki liczbą „150”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Vitekta, podawany równocześnie z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem i z innymi lekami przeciwwirusowymi, jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych, zakażonych HIV-1 bez stwierdzonych mutacji związanych z opornością na elwitegrawir (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Produkt Vitekta należy podawać w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego równocześnie podawanego inhibitora proteazy wzmocnionego rytonawirem.

Zalecana dawka produktu Vitekta to jedna tabletka 85 mg lub jedna tabletka 150 mg, przyjmowana doustnie, raz na dobę, z pożywieniem. Dobór dawki produktu Vitekta zależy od równocześnie podawanego inhibitora proteazy (patrz tabela 1 i punkty 4.4 i 4.5). Stosowanie tabletki 85 mg, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitekta 85 mg tabletki powlekane.

Produkt Vitekta należy podawać raz na dobę w następujący sposób:

- w tym samym czasie co inhibitor proteazy wzmocniony rytonawirem, przyjmowany raz na dobę
- lub z pierwszą dawką inhibitora proteazy wzmocnionego rytonawirem, przyjmowanego dwa razy na dobę.

Tabela 1: Zalecane schematy dawkowania

Dawka produktu Vitekta	Dawka równocześnie podawanego inhibitora proteazy wzmocnionego rytonawirem
85 mg raz na dobę	atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg raz na dobę
	lopinawir 400 mg i rytonawir 100 mg dwa razy na dobę
150 mg raz na dobę	darunawir 600 mg i rytonawir 100 mg dwa razy na dobę
	fosamprenawir 700 mg i rytonawir 100 mg dwa razy na dobę

Brak danych dotyczących zalecenia stosowania produktu Vitekta z częstościami dawkowania lub inhibitorami proteazy HIV-1 innymi niż te przedstawione w tabeli 1.

Pominięta dawka

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Vitekta i minęło mniej niż 18 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Vitekta z pożywieniem i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Vitekta i minęło więcej niż 18 godzin, a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Vitekta u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vitekta u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Niewydolność wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vitekta u pacjentów z lekką (stopień A według klasyfikacji Child-Pugha) lub umiarkowaną (stopień B według klasyfikacji Child-Pugha) niewydolnością wątroby. Elwitegrawiru nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugha) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności elwitegrawiru u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1). Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Vitekta należy przyjmować doustnie, raz na dobę, z pożywieniem (patrz punkt 5.2). Tabletki powlekane nie należy żuć ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne podawanie następujących produktów leczniczych, ze względu na możliwość utraty odpowiedzi wirusologicznej i możliwy rozwój oporności (patrz punkt 4.5):

- leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina
- leki przeciwpłatkowe: ryfampicyna
- produkty ziołowe: dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Stosowanie produktu Vitekta z inhibitorami proteazy HIV-1 lub częstościami dawkowania innymi niż te przedstawione w tabeli 1 może prowadzić do nieodpowiednich lub zwiększonych stężeń elwitegrawiru i (lub) równocześnie podawanych produktów leczniczych w osoczu.

Oporność

Wirusy odporne na elwitegrawir wykazują w większości przypadków oporność krzyżową na inhibitor transferu łańcucha integrazy raltegrawir (patrz punkt 5.1).

Elwitegrawir ma stosunkowo niską barierę genetyczną na oporność. Z tego powodu produkt Vitekta należy w miarę możliwości podawać z całkowicie aktywnym inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem i drugim całkowicie aktywnym lekiem przeciwretrowirusowym, aby zminimalizować możliwość niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności (patrz punkt 5.1).

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Elwitegrawir jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Równoczesne podawanie produktu Vitekta i silnych induktorów CYP3A (w tym dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*], ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu i fenytoiny) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Równoczesne podawanie produktu Vitekta i umiarkowanych induktorów CYP3A (w tym między innymi efawirenzu i bozentanu) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Z powodu konieczności równoczesnego podawania produktu Vitekta z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lekarze przepisujący lek powinni zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego równocześnie podawanego inhibitora proteazy i rytonawiru, przedstawiającą opis przeciwwskazanych produktów leczniczych i innych istotnych interakcji lekowych, które mogą powodować potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane lub utratę działania terapeutycznego i możliwy rozwój oporności.

Wykazano, że atazanawir z rytonawirem i lopinawir z rytonawirem znacznie zwiększają stężenie elwitegrawiru w osoczu (patrz punkt 4.5). W przypadku stosowania w skojarzeniu z atazanawirem /rytonawirem i lopinawirem/rytonawirem należy zmniejszyć dawkę produktu Vitekta z 150 mg raz na dobę do 85 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitekta 85 mg tabletki powlekane.

Równoczesne podawanie produktu Vitekta i powiązanych substancji czynnych: produkt Vitekta musi być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem. Produktu Vitekta nie należy stosować z inhibitorem proteazy wzmocnionym innym lekiem, ponieważ nie określono zaleceń dotyczących dawkowania dla takich skojarzeń. Wzmocnienie elwitegrawiru lekiem innym niż rytonawir może powodować nieoptymalne stężenia elwitegrawiru i (lub) inhibitora proteazy w osoczu, prowadząc do utraty działania terapeutycznego i możliwego rozwoju oporności.

Produktu Vitekta nie należy stosować w skojarzeniu z produktami zawierającymi elwitegrawir lub inne niż rytonawir środki wzmacniające właściwości farmakokinetyczne.

Wymagania dotyczące antykoncepcji

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować hormonalny środek antykoncepcyjny zawierający co najmniej 30 µg etynyloestradiolu i zawierający norgestymat jako progestagen lub powinny stosować alternatywną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6). Nie przeprowadzono badań dotyczących równoczesnego podawania elwitegrawiru z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestagenu inne niż norgestymat i dlatego należy tego unikać.

Pacjentki stosujące estrogeny w ramach hormonalnej terapii zastępczej należy monitorować klinicznie, czy nie występują u nich objawy niedoboru estrogenów (patrz punkt 4.5).

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących produkt Vitekta lub inne leki przeciwwirusowe mogą w dalszym ciągu rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego też ich stan kliniczny powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją prowadzoną przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni przeciwwirusowo, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby.

W celu zapewnienia optymalnego schematu leczenia zakażenia HIV u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażeń HIV.

Choroby wątroby

Nie badano stosowania elwitegrawiru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugha). Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Vitekta u pacjentów z lekką (stopień A według klasyfikacji Child-Pugha) lub umiarkowaną (stopień B według klasyfikacji Child-Pugha) niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwwirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują zaburzenia czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeśli u tych pacjentów wystąpią objawy nasilenia się choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Substancje pomocnicze

Produkt Vitekta zawiera laktozę. Dlatego też tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje z induktorami CYP3A

Elwitegrawir jest metabolizowany głównie przez CYP3A (patrz punkt 5.2). Zakłada się, że produkty lecznicze, które są silnymi (powodującymi > 5-krotne zwiększenie klirensu substratu) lub umiarkowanymi (powodującymi 2-5-krotne zwiększenie klirensu substratu) induktorami CYP3A, zmniejszają stężenie elwitegrawiru w osoczu.

Przeciwwskazane do równoczesnego stosowania

Równoczesne podawanie produktu Vitekta i produktów leczniczych, które są silnymi induktorami CYP3A, jest przeciwwskazane, ponieważ przewidywane zmniejszenie stężenia elwitegrawiru w osoczu może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i możliwego rozwoju oporności na elwitegrawir (patrz punkt 4.3).

Niezalecane do równoczesnego stosowania

Równoczesne podawanie produktu Vitekta i produktów leczniczych, które są umiarkowanymi induktorami CYP3A (w tym między innymi efawirenu i bozentanu), nie jest zalecane, ponieważ przewidywane zmniejszenie stężenia elwitegrawiru w osoczu może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i możliwego rozwoju oporności na elwitegrawir (patrz punkt 4.4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki produktu Vitekta

Elwitegrawir ulega metabolizmowi oksydacyjnemu za pośrednictwem CYP3A (główny szlak) i glukuronizacji przez enzymy UGT1A1/3 (wtórny szlak). Równoczesne podawanie produktu Vitekta i produktów leczniczych, które są silnymi inhibitorami UGT1A1/3, może powodować zwiększenie stężenia elwitegrawiru w osoczu i może być konieczne dostosowanie dawki. Na przykład wykazano, że atazanawir z rytonawirem i lopinawir z rytonawirem (silne inhibitory UGT1A1/3) znacznie zwiększają stężenie elwitegrawiru w osoczu (patrz tabela 2). Zatem w przypadku stosowania w skojarzeniu z atazanawirem/rytonawirem i lopinawirem/rytonawirem należy zmniejszyć dawkę produktu Vitekta z 150 mg raz na dobę do 85 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.4). Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitekta 85 mg tabletki powlekane.

Inne interakcje

Elwitegrawir jest umiarkowanym induktorem i może potencjalnie indukować CYP2C9 i (lub) indukowalne enzymy UGT. Jako taki, elwitegrawir może zmniejszać stężenie substratów CYP2C9 (takich jak warfaryna) lub UGT (takich jak etynyloestradiol) w osoczu. Ponadto badania *in vitro* wykazały, że elwitegrawir jest słabym lub umiarkowanym induktorem enzymów CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A. Elwitegrawir może być również słabym lub umiarkowanym induktorem enzymów CYP2B6 i CYP2C8, ponieważ enzymy te są regulowane w podobny sposób jak CYP2C9 i CYP3A. Jednak

dane kliniczne wykazały, że nie występują istotne klinicznie zmiany ekspozycji na metadon (który jest metabolizowany głównie przez CYP2B6 i CYP2C19) po równoczesnym podawaniu ze wzmocnionym elwitegrawirem w porównaniu z podawaniem samego metadonu (patrz tabela 2).

Elwitegrawir jest substratem OATP1B1 i OATP1B3 oraz inhibitorem OATP1B3 *in vitro*. Znaczenie tych interakcji *in vivo* nie jest jasne.

Poniżej w tabeli 2 wymieniono interakcje zachodzące między elwitegrawirem a ewentualnie podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”). Te interakcje opisano na podstawie badań nad interakcjami lekowymi lub są to przewidywane interakcje ze względu na możliwość ciężkich interakcji i możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub utraty działania terapeutycznego.

Gdy badano interakcje, wpływ na produkt Vitekta był ustalony poprzez porównanie farmakokinetyki wzmocnionego elwitegrawiru (przy użyciu rytonawiru lub kobicystatu jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne) przy braku i obecności równocześnie podawanego produktu leczniczego. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji niewzmocnionego elwitegrawiru. Z wyjątkiem przypadków wskazanych w tabeli 2, dawka wzmocnionego elwitegrawiru lub równocześnie podawanego produktu leczniczego była taka sama jak podczas podawania samego leku lub w skojarzeniu. Parametry farmakokinetyczne inhibitorów proteazy przedstawione w tabeli 2 były oceniane w obecności rytonawiru.

Chociaż mogą nie występować faktyczne lub przewidywane interakcje między produktem leczniczym, a elwitegrawirem, mogą występować interakcje między produktem leczniczym a rytonawirem i (lub) inhibitorem proteazy równocześnie podawanym z elwitegrawirem. Lekarz przepisujący lek powinien zawsze zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru lub inhibitora proteazy.

Tabela 2: Interakcje między elwitegrawirem i innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
Inhibitory proteazy HIV		
Atazanawir (300 mg raz na dobę) Elwitegrawir (200 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Wykazano, że atazanawir z rytonawirem znacznie zwiększają stężenie elwitegrawiru w osoczu. Elwitegrawir: AUC: ↑ 100% C _{max} : ↑ 85% C _{min} : ↑ 188% Atazanawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35%	W przypadku stosowania w skojarzeniu z atazanawirem dawka produktu Vitekta powinna wynosić 85 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z produktem Vitekta zalecana dawka atazanawiru to 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę. Brak dostępnych danych, aby podać zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
Atazanawir (300 mg raz na dobę) Elwitegrawir (85 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ [*] C _{max} : ↔ [*] C _{min} : ↑ 38% [*] Atazanawir: AUC: ↔ ^{**} C _{max} : ↔ ^{**} C _{min} : ↔ ^{**} [*] w porównaniu z elwitegrawirem i rytonawirem 150 i 100 mg raz na dobę. ^{**} w porównaniu z atazanawirem i rytonawirem 300 i 100 mg raz na dobę.	równoczesnego podawania z innymi dawkami atazanawiru (patrz punkt 4.2).
Darunawir (600 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (125 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg dwa razy na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17%	W przypadku stosowania w skojarzeniu z darunawirem dawka produktu Vitekta powinna wynosić 150 mg raz na dobę. Brak dostępnych danych, aby podać zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku równoczesnego podawania z innymi dawkami darunawiru (patrz punkt 4.2).
Fosamprenawir (700 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (125 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg dwa razy na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	W przypadku stosowania w skojarzeniu z fosamprenawirem dawka produktu Vitekta powinna wynosić 150 mg raz na dobę. Brak dostępnych danych, aby podać zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku równoczesnego podawania z innymi dawkami fosamprenawiru (patrz punkt 4.2).
Lopinawir i rytonawir (400 i 100 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (125 mg raz na dobę)	Wykazano, że lopinawir z rytonawirem znacznie zwiększają stężenie elwitegrawiru w osoczu. Elwitegrawir: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 52% C _{min} : ↑ 138% Lopinawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8%	W przypadku stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem dawka produktu Vitekta powinna wynosić 85 mg raz na dobę. Brak dostępnych danych, aby podać zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku równoczesnego podawania z innymi dawkami lopinawiru i rytonawiru (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
Typranawir (500 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (200 mg raz na dobę) Rytonawir (200 mg dwa razy na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Typranawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11%	Skojarzenie elwitegrawiru z typranawirem nie jest zalecane z powodu niewystarczających danych klinicznych (patrz punkt 4.2).
NRTI		
Dydanozyna (400 mg raz na dobę) Elwitegrawir (200 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dydanozyna: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 16%	Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego należy ją podać co najmniej godzinę przed lub dwie godziny po podaniu Vitekta (który jest podawany z pożywieniem). Zaleca się monitorowanie kliniczne.
Zydowudyna (300 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (200 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zydowudyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z zydowudyną.
Stawudyna (40 mg raz na dobę) Elwitegrawir (200 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Stawudyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta ze stawudyną.
Abakawir (600 mg raz na dobę) Elwitegrawir (200 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abakawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z abakawirem.
Fumaran tenofoviru dizoproksylu (300 mg raz na dobę) Emtrycytabina (200 mg raz na dobę) Elwitegrawir (50 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z fumanem tenofoviru dizoproksylu lub z emtrycytabiną.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
NNRTI		
Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z elwitegrawirem. Oczekuje się, że równoczesne podawanie efawirenz i elwitegrawiru zmniejszy stężenie elwitegrawiru w osoczu, co może powodować utratę działania terapeutycznego i możliwy rozwój oporności.	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna (200 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Etrawiryna: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z etrawiryną.
Newirapina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z elwitegrawirem. Oczekuje się, że równoczesne podawanie newirapiny i elwitegrawiru zmniejszy stężenie elwitegrawiru w osoczu, co może powodować utratę działania terapeutycznego i możliwy rozwój oporności.	Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z elwitegrawirem.	Nie oczekuje się, że równoczesne podawanie elwitegrawiru i rylpiwiryny zmieni stężenie elwitegrawiru w osoczu, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vitekta.
Antagoniści CCR5		
Marawirok (150 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Marawirok: § AUC: ↑ 186% C _{max} : ↑ 115% C _{min} : ↑ 323%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z marawirokiem. §Ze względu na hamowanie CYP3A przez rytonawir ekspozycja na marawirok jest znacznie zwiększona.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE SOK ŻOŁĄDKOWY		
Zawiesina zobojętniająca sok żołądkowy zawierająca magnez i (lub) glin (20 ml dawka pojedyncza) Elwitegrawir (50 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir (zawiesina zobojętniająca sok żołądkowy podawana ± 4 godziny od podania elwitegrawiru): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elwitegrawir (równoczesne podanie środka zobojętniającego sok żołądkowy): AUC: ↓ 45% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 41%	Stężenie elwitegrawiru w osoczu jest mniejsze w przypadku stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy ze względu na lokalne kompleksowanie w przewodzie pokarmowym, a nie na zmiany wartości pH w żołądku. Zaleca się, aby między podaniem produktu Vitekta i leków zobojętniających sok żołądkowy upłynęły co najmniej 4 godziny.
SUPLEMENTY DIETY		
Suplementy wielowitaminowe	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z elwitegrawirem.	Ponieważ nie można wykluczyć wpływu kationowego kompleksowania elwitegrawiru podczas równoczesnego podawania z suplementami wielowitaminowymi, zaleca się, aby między podaniem produktu Vitekta i suplementów wielowitaminowych upłynęły co najmniej 4 godziny.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon (80-120 mg raz na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z metadonem.
Buprenorfina/Nalokson (16/4 mg do 24/6 mg na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↑ 12% C _{min} : ↑ 66% Nalokson: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z buprenorfiną/naloksonem.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol (200 mg dwa razy na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67% ↑ Ketokonazol [§]	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z ketokonazolem. [§] Ze względu na hamowanie CYP3A przez rytonawir ekspozycja na ketokonazol jest zwiększona.
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna (150 mg co drugi dzień) Elwitegrawir (300 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ [*] C _{max} : ↔ [*] C _{min} : ↔ [*] Ryfabutyna: AUC: ↔ ^{**} C _{max} : ↔ ^{**} C _{min} : ↔ ^{**}	Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Vitekta i ryfabutyny. Jeśli skojarzenie jest konieczne, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu w ustalone dni (na przykład poniedziałek-środa-piątek).
	25-O-deacetylo-ryfabutyna: [§] AUC: ↑ 851% ^{**} C _{max} : ↑ 440% ^{**} C _{min} : ↑ 1 836% ^{**} [*] w porównaniu z elwitegrawirem i rytonawirem 300 i 100 mg raz na dobę. ^{**} w porównaniu z ryfabutyną 300 mg raz na dobę. Całkowita aktywność przeciwprątkowa była zwiększona o 50%.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vitekta w przypadku równoczesnego podawania ze zmniejszoną dawką ryfabutyny. Nie badano dalszego zmniejszenia dawki ryfabutyny. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka oporności na ryfamycynę i niepowodzenia leczenia. [§] Ze względu na hamowanie CYP3A przez rytonawir ekspozycja na 25-O-deacetylo-ryfabutynę jest zwiększona.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z elwitegrawirem. Równoczesne podawanie elwitegrawiru może mieć wpływ na stężenie warfaryny.	W przypadku równoczesnego podawania z produktem Vitekta zaleca się monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. <i>International Normalized Ratio</i> , INR). W ciągu pierwszych tygodni po przerwaniu leczenia produktem Vitekta należy nadal monitorować INR.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Famotydyna (40 mg raz na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z famotydyną.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA		
Rozuwastatyna (10 mg dawka pojedyncza) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rozuwastatyna: AUC: ↑ 38% C _{max} : ↑ 89% C _{min} : ↑ 43%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z rozuwastatyną.
Atorwastatyna Fluwastatyna Pitawastatyna Prawastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z elwitegrawirem. Nie oczekuje się, że stężenia substratów OATP w osoczu zmieniają się po równoczesnym podawaniu elwitegrawiru. Nie oczekuje się, że stężenia elwitegrawiru w osoczu zmieniają się po równoczesnym podawaniu substratów/inhibitorów OATP.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z atorwastatyną, fluwastatyną, pitawastatyną lub prawastatyną.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Norgestymat (0,180/0,215 mg raz na dobę) Etynyloestradiol (0,025 mg raz na dobę) Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Norgestymat: AUC: ↑ 126% C _{max} : ↑ 108% C _{min} : ↑ 167% Etynyloestradiol: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 44% Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Hormonalny środek antykoncepcyjny powinien zawierać co najmniej 30 µg etynyloestradiolu i norgestymat jako progestagen lub pacjentki powinny stosować alternatywną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6). Długoterminowe skutki znacznego zwiększenia ekspozycji na progesteron są nieznane. Nie przeprowadzono badań dotyczących równoczesnego podawania elwitegrawiru z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestymat i dlatego należy tego unikać.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol (40 mg raz na dobę) Elwitegrawir (50 mg raz na dobę) Rytonawir (100 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Vitekta z omeprazolem.

¹ Badanie przeprowadzono z zastosowaniem tabletki skojarzonej zawierającej ustalone dawki elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Podczas stosowania produktu Vitekta konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania elwitegrawiru u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu elwitegrawiru na reprodukcję. Jednak maksymalne ekspozycje oceniane u królika nie przekraczały tych uzyskiwanych terapeutycznie (patrz punkt 5.3).

Produktu Vitekta nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania elwitegrawiru.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy elwitegrawir/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksikologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie elwitegrawiru do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego produktu Vitekta nie należy stosować podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlęta zaleca się, aby kobiety zakażone HIV w żadnym wypadku nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu elwitegrawiru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu elwitegrawiru na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem elwitegrawiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena działań niepożądanych oparta jest na danych pochodzących z kontrolowanego badania klinicznego (GS-US-183-0145), w którym 712 zakażonych HIV-1, uprzednio leczonych przeciwtretowirusowo dorosłych otrzymywało elwitegrawir (n = 354) lub raltegrawir (n = 358), każdy z nich podawany ze schematem podstawowym składającym się z całkowicie aktywnego, wzmocnionego rytonawirem inhibitora proteazy i innych leków przeciwtretowirusowych. Spośród tych 712 pacjentów, 543 (269 elwitegrawir i 274 raltegrawir) i 439 (224 elwitegrawir i 215 raltegrawir) otrzymywało leczenie odpowiednio przez co najmniej 48 i 96 tygodni.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi elwitegrawiru były biegunka (7,1%) i nudności (4,0%) (patrz tabela 3).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane elwitegrawiru na podstawie doświadczenia z badania klinicznego są wymienione w tabeli 3 poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 3: Podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych elwitegrawiru na podstawie doświadczenia przez 96 tygodni z badania klinicznego GS-US-183-0145

Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Niezbyt często	myśli samobójcze i próby samobójcze (u pacjentów z depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie), depresja, bezsenność
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Często	ból głowy
Niezbyt często	zawroty głowy, parestezja, senność, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Często:	ból brzucha, biegunka, wymioty, nudności
Niezbyt często:	niestrawność, rozcięcie brzucha, wzdęcia
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często	wysypka
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Często	zmęczenie

Opis wybranych działań niepożądanych

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Biegunka

W badaniu GS-US-183-0145 biegunka była zgłaszana jako działanie niepożądane u 7,1% pacjentów w grupie otrzymującej elwitegrawir i u 5,3% pacjentów w grupie otrzymującej raltegrawir. U tych pacjentów biegunka miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie prowadziła do przerwania przyjmowania badanego leku.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Vitekta w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia. Leczenie przedawkowania elwitegrawiru polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu czynności życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie elwitegrawiru. Ponieważ elwitegrawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, że elwitegrawir można znaczącym stopniu usunąć za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX11.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Elwitegrawir jest inhibitorem transferu łańcucha integrazy (ang. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) HIV-1. Integraza to enzym kodowany przez HIV-1, konieczny do replikacji wirusa. Hamowanie integrazy zapobiega integracji DNA HIV-1 do genomowego DNA gospodarza, blokując tworzenie się prowirusa HIV-1 i szerzenie zakażenia wirusowego. Elwitegrawir nie hamuje ludzkich topoisomراز I lub II.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Działanie przeciwwirusowe elwitegrawiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na komórkach limfoblastoidalnych, monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach krwi obwodowej, przy czym wartości 50% stężenia skutecznego (EC_{50}) znajdowały się w zakresie od 0,02 do 1,7 nM. Elwitegrawir wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F, G i O (wartości EC_{50} w zakresie od 0,1 do 1,3 nM) i działanie na HIV-2 (wartość EC_{50} 0,53 nM). Aktywność przeciwwirusowa elwitegrawiru *in vitro* w przypadku skojarzenia z lekami przeciwtretowirusowymi z grupy nukleozydowych (nukleotydowych) inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI), nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI), inhibitorów proteazy (PI), inhibitorów transferu łańcucha integrazy, inhibitorów fuzji lub antagonistów koreceptora CCR5 nie wykazała antagonizmu.

Elwitegrawir nie wykazywał hamowania replikacji HBV ani HCV *in vitro*.

Oporność

W hodowli komórkowej

W hodowli komórkowej wyselekcjonowano izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na elwitegrawir. Oporność fenotypowa na elwitegrawir była najczęściej związana z pierwotnymi podstawieniami integrazy T66I, E92Q i Q148R. Dodatkowe podstawienia integrazy wyselekcjonowane w hodowli komórek obejmowały H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q i R263K.

Oporność krzyżowa

Wirusy odporne na elwitegrawir wykazują różne stopnie oporności krzyżowej na inhibitor transferu łańcucha integrazy raltegrawir w zależności od rodzaju i liczby podstawień. Wirusy z ekspresją

podstawień T66I/A zachowują wrażliwość na raltegrawir, podczas gdy większość innych typów podstawień związanych z elwitegrawirem jest powiązana ze zmniejszoną wrażliwością na raltegrawir. Z wyjątkiem Y143C/R/H, HIV-1 z podstawieniami T66K, Q148H/K/R lub N155H w integracie pierwotnie związanymi z raltegrawirem jest powiązany ze zmniejszoną wrażliwością na elwitegrawir.

Uprzednio leżeni pacjenci

W analizie izolatów HIV-1 od osób, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w badaniu GS-US-183-0145 do 96. tygodnia, rozwój jednego lub kilku podstawień pierwotnie związanych z opornością na elwitegrawir zaobserwowano u 23 z 86 osób z możliwymi do oceny danymi genotypowymi ze sparowanych izolatów początkowych i w momencie niepowodzenia leczenia elwitegrawirem (23/351 osób leczonych elwitegrawirem, 6,6%). Podobne wartości rozwoju oporności na raltegrawir wystąpiły w HIV-1 od osób leczonych raltegrawirem (26/351 osób leczonych raltegrawirem, 7,4%). Najczęstszymi podstawieniami, które wystąpiły w izolatach HIV-1 od osób leczonych elwitegrawirem, to T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) i N155H (n = 5) w integracie. W analizach fenotypowych izolatów HIV-1 z podstawieniami opornościowymi od osób leczonych elwitegrawirem 14/20 (70%) miało zmniejszoną wrażliwość na elwitegrawir, a u 12/20 (60%) występowała zmniejszona wrażliwość na raltegrawir.

Doświadczenie kliniczne

Uprzednio leżeni pacjenci zakażeni HIV-1

Skuteczność elwitegrawiru jest oparta przede wszystkim na analizach do 96. tygodnia z randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania GS-US-183-0145 z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, u uprzednio leczonych, zakażonych HIV-1 pacjentów (n = 702).

W badaniu GS-US-183-0145 pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do otrzymywania elwitegrawiru (150 mg lub 85 mg) raz na dobę lub raltegrawiru 400 mg dwa razy na dobę, każdy z nich podawany ze schematem podstawowym zawierającym całkowicie aktywny, wzmocniony rytonawirem inhibitor proteazy (atazanawir, darunawir, fosamprenawir, lopinawir lub typranawir) i drugi lek. Schemat podstawowy był dobrany przez badacza na podstawie badania oporności genotypowej i (lub) fenotypowej i wcześniejszego leczenia przeciwretrowirusowego w wywiadzie. Randomizacja była stratyfikowana według miana RNA HIV-1 podczas skriningu ($\leq 100\,000$ kopii/ml lub $> 100\,000$ kopii/ml) i grupy drugiego leku (NRTI lub inne grupy). Odsetek odpowiedzi wirusologicznej był oceniany w obu grupach terapeutycznych. Odpowiedź wirusologiczna była zdefiniowana jako uzyskanie niewykrywalnego miana wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml).

Tabele 4 i 5 przedstawiają odpowiednio charakterystykę początkową i wyniki leczenia przez 96 tygodni dla badania GS-US-183-0145.

Tabela 4: Charakterystyka demograficzna i początkowa charakterystyka choroby uprzednio leczonych dorosłych osób zakażonych HIV-1 w badaniu GS-US-183-0145

	Elwitegrawir + schemat podstawowy n = 351	Raltegrawir + schemat podstawowy n = 351
Charakterystyka demograficzna		
Mediana wieku w latach (min-max)	44 (20-78)	45 (19-74)
Płeć		
Mężczyzna	83,2%	80,9%
Kobieta	16,8%	19,1%
Pochodzenie etniczne		
Rasa biała	60,1%	64,4%
Rasa czarna /afroamerykańska	35,6%	32,2%
Rasa azjatycka	2,6%	1,4%
Inna	1,7%	2,0%
Początkowa charakterystyka choroby		
Mediana początkowego miana RNA HIV-1 w osoczu (zakres) log ₁₀ kopii/ml	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Odsetek pacjentów z mianem wirusa > 100 000 kopii/ml	25,6	25,6
Mediana początkowej liczby komórek CD4+ (zakres), komórki/mm ³	227,0 (2,0-1 374,0)	215,0 (1,0-1 497,0)
Odsetek pacjentów z liczbą komórek CD4+ ≤ 200 komórek/mm ³	44,4	44,9
Początkowy wskaźnik wrażliwości genotypowej ^a		
0	1%	< 1%
1	14%	15%
2	81%	83%
3	3%	2%

a Wskaźniki wrażliwości genotypowej są obliczone poprzez zsumowanie wartości lekowrażliwości (1 = wrażliwość; 0 = zmniejszona wrażliwość) wszystkich leków w początkowym schemacie podstawowym.

Tabela 5: Wyniki randomizowanego leczenia przeciwwirusowego w badaniu GS-US-183-0145 w 48. tygodniu i 96. tygodniu (analiza stanu w danej chwili) ^a

	48. tydzień		96. tydzień	
	Elwitegrawir + schemat podstawowy n = 351	Raltegrawir + schemat podstawowy n = 351	Elwitegrawir + schemat podstawowy n = 351	Raltegrawir + schemat podstawowy n = 351
Powodzenie leczenia przeciwwirusowego RNA HIV-1 < 50 kopii/ml	60%	58%	52%	53%
Różnica w leczeniu	2,2% (95% CI = -5,0%; 9,3%)		-0,5% (95% CI = 7,9%; 6,8%)	
Niepowodzenie wirusologiczne^b	33%	32%	36%	34%
Brak danych wirusologicznych w przedziale czasowym 48. tygodnia lub 96. tygodnia	7%	11%	12%	16%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgon ^c	2%	5%	3%	7%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnio dostępne miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml ^d	4%	5%	8%	9%
Brak danych w danym przedziale, ale pacjent leczony badanym lekiem	1%	1%	1%	1%

a Przedział czasowy 48. tygodnia znajduje się między dniem 309 a 364 (włącznie), przedział czasowy 96. tygodnia znajduje się między dniem 645 a 700 (włącznie).

b Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w przedziale czasowym 48. tygodnia lub 96. tygodnia, pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności, pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w chwili zmiany schematu podstawowego, pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane, zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia mieli miano wirusa ≥ 50 kopii/ml.

c Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działania niepożądanego lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1 do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.

d Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych itp.

Elwitegrawir okazał się niegorszy w osiągnięciu miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w porównaniu z raltegrawirem.

Wśród osób ze wskaźnikiem wrażliwości genotypowej ≤ 1 odpowiednio 76% i 69% miało miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w 48. tygodniu w grupie otrzymującej elwitegrawir i grupie otrzymującej raltegrawir. Wśród osób ze wskaźnikiem wrażliwości genotypowej > 1 odpowiednio 57% i 56% miało miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w 48. tygodniu w grupie otrzymującej elwitegrawir i grupie otrzymującej raltegrawir.

W badaniu GS-US-183-0145 średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej w 96. tygodniu wynosiło 205 komórek/mm³ u pacjentów leczonych elwitegrawirem i 198 komórek/mm³ u pacjentów leczonych raltegrawirem.

W badaniu GS-US-183-0145 analizy podgrup według równocześnie podawanego inhibitora proteazy wykazały podobne odsetki powodzenia leczenia przeciwwirusowego dla elwitegrawiru i raltegrawiru w każdej podgrupie inhibitora proteazy w 48. i 96. tygodniu (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) (tabela 6).

Tabela 6: Powodzenie leczenia przeciwwirusowego według równocześnie podawanego inhibitora proteazy w badaniu GS-US-183-0145 w 48. tygodniu i 96. tygodniu (analiza stanu w danej chwili)

			Elwitegrawir w porównaniu z raltegrawirem
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml, n/N (%)	Elwitegrawir (N = 351)	Raltegrawir (N = 351)	Różnica odsetków (95% CI) ^a
Powodzenie leczenia wirusologicznego w 48. tygodniu			
Darunawir/rytonawir	126/202 (62,4%)	122/207 (58,9%)	3,4% (-6,0% do 12,9%)
Lopinawir/rytonawir	39/68 (57,4%)	37/68 (54,4%)	2,9% (-13,7% do 19,6%)
Atazanawir/rytonawir	34/61 (55,7%)	28/51 (54,9%)	0,8% (-17,7% do 19,3%)
Fosamprenawir/rytonawir	8/14 (57,1%)	10/18 (55,6%)	1,6% (-33,0% do 36,2%)
Typranawir/rytonawir	3/6 (50,0%)	5/7 (71,4%)	-21,4% (-73,6% do 30,7%)
Powodzenie leczenia wirusologicznego w 96. tygodniu			
Darunawir/rytonawir	105/202 (52,0%)	112/207 (54,1%)	-2,1% (-11,8% do 7,5%)
Lopinawir/rytonawir	36/68 (52,9%)	37/68 (54,4%)	-1,5% (-18,2% do 15,3%)
Atazanawir/rytonawir	33/61 (54,1%)	23/51 (45,1%)	9,0% (-9,5% do 27,5%)
Fosamprenawir/rytonawir	7/14 (50,0%)	11/18 (61,1%)	-11,1% (-45,7% do 23,4%)
Typranawir/rytonawir	3/6 (50,0%)	3/7 (42,9%)	7,1% (-47,1% do 61,4%)

a Różnica odsetków i ich wartości 95% CI między randomizowanymi grupami terapeutycznymi jest oparta na aproksymacji rozkładu normalnego.

Mimo ograniczenia wynikającego z małej liczby kobiet w badaniu GS-US-183-0145, analiza podgrup według płci wykazała, że odsetki powodzenia leczenia przeciwwirusowego u kobiet w 48. i 96. tygodniu (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) były liczbowo mniejsze w grupie otrzymującej elwitegrawir niż w grupie otrzymującej raltegrawir. Odsetki powodzenia leczenia przeciwwirusowego w 48. tygodniu dla elwitegrawiru i raltegrawiru wynosiły odpowiednio 47,5% (28/59) i 62,7% (42/67) (różnica: -12,3% [95% CI: -30,1% do 5,5%]) dla kobiet oraz odpowiednio 62,3% (182/292) i 56,3% (160/284) (różnica: 5,3% [95% CI: -2,5% do 13,2%]) dla mężczyzn. Odsetki powodzenia leczenia przeciwwirusowego w 96. tygodniu dla elwitegrawiru i raltegrawiru wynosiły odpowiednio 39,0% (23/59) i 52,2% (35/67) (różnica: -8,4% [95% CI: -26,1% do 9,2%]) dla kobiet oraz odpowiednio 55,1% (161/292) i 53,2% (151/284) (różnica: 1,5% [95% CI: -6,5% do 9,6%]) dla mężczyzn.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań elwitegrawiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym z pożywieniem elwitegrawiru wzmocnionego rytonawirem pacjentom zakażonym HIV-1 zaobserwowano maksymalne stężenia elwitegrawiru w osoczu 4 godziny po podaniu dawki. Średnie wartości C_{max} , AUC_{tau} i C_{trough} w stanie stacjonarnym (wartość średnia $\pm$ SD) po wielokrotnym podaniu elwitegrawiru i wzmocnionego rytonawirem inhibitora proteazy (150 mg elwitegrawiru z darunawirem lub fosamprenawirem; 85 mg elwitegrawiru z atazanawirem lub lopinawirem) pacjentom zakażonym HIV-1 wynosiły odpowiednio $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$

i $0,38 \pm 0,22$ µg/ml dla elwitegrawiru. Nie określono bezwzględnej dostępności biologicznej po podaniu doustnym.

W porównaniu z podaniem na czczo podawanie wzmocnionego elwitegrawiru w postaci skojarzenia ustalonej dawki 150 mg elwitegrawiru/150 mg kobicystatu/200 mg emtrycytabiny/245 mg fumaranu tenofowiru dizoproksylu z lekkim posiłkiem (około 373 kcal, 20% tłuszczu) lub posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (około 800 kcal, 50% tłuszczu) prowadziło do zwiększenia ekspozycji na elwitegrawir. C_{max} i AUC_{tau} elwitegrawiru zwiększyły się po podaniu z lekkim posiłkiem odpowiednio o 22% i 36%, a po podaniu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu zwiększyły się odpowiednio o 56% i 91%.

Dystrybucja

Elwitegrawir wiąże się z białkami osocza ludzkiego w 98-99% i jest to niezależne od stężenia leku w zakresie od 1,0 ng/ml do 1,6 µg/ml. Stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosi średnio 1,37.

Metabolizm

Elwitegrawir ulega metabolizmowi oksydacyjnemu za pośrednictwem CYP3A (główny szlak) i glukuronizacji przez enzymy UGT1A1/3 (wtórny szlak).

Rytonawir hamuje CYP3A, tym samym znacznie zwiększając stężenie elwitegrawiru w osoczu. Podawanie rytonawiru raz na dobę (20-200 mg) prowadzi do zwiększenia ekspozycji na elwitegrawir po wielokrotnym podawaniu raz na dobę, z ekspozycją na elwitegrawir osiągającą plateau przy około 100 mg rytonawiru. Dalsze zwiększanie dawki rytonawiru nie prowadzi do dalszego zwiększenia ekspozycji na elwitegrawir. Produkt Vitekta jest wskazany do stosowania tylko w przypadku równoczesnego podawania z rytonawirem jako lekiem wzmacniającym.

Średnia ekspozycja na niewzmocniony elwitegrawir w stanie stacjonarnym (AUC_{tau}) jest ~ 20% mniejsza po wielokrotnym podawaniu w porównaniu z dawką pojedynczą, co wskazuje na umiarkowaną autoindukcję metabolizmu. Po wzmocnieniu rytonawirem (100 mg) zahamowanie metabolizmu elwitegrawiru jest obserwowane ze znacznie zwiększoną ekspozycją ogólnoustrojową (20-krotnie większe AUC); wysoką wartością najniższego stężenia i dłuższą medianą okresu półtrwania w fazie eliminacji (9,5 wobec 3,5 godziny).

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki elwitegrawiru wzmocnionego rytonawirem, znakowanego ^{14}C , elwitegrawir był dominującą substancją w osoczu, stanowiącą odpowiednio około 94% i 61% radioaktywności we krwi krążącej po 32 i 48 godzinach. Stężenia metabolitów wytworzonych poprzez hydroksylację aromatyczną i alifatyczną lub glukuronidację są bardzo małe i nie mają wpływu na ogólną aktywność przeciwirusową elwitegrawiru.

Eliminacja

Po podaniu doustnym elwitegrawiru wzmocnionego rytonawirem, znakowanego ^{14}C , 94,8% dawki odzyskano w kale, co się pokrywa z eliminacją wątrobowo-żółciową elwitegrawiru; 6,7% podanej dawki było wydalone w postaci metabolitów z moczem. Mediana końcowego okresu półtrwania elwitegrawiru wzmocnionego rytonawirem w osoczu wynosi około 8,7 do 13,7 godziny.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na elwitegrawir w osoczu jest nieliniowa i mniejsza niż proporcjonalna do dawki, prawdopodobnie z powodu wchłaniania ograniczonego rozpuszczalnością.

Osoby w podeszłym wieku

Nie dokonano pełnej oceny farmakokinetyki elwitegrawiru u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Płeć

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce wzmocnionego elwitegrawiru ze względu na płeć.

Pochodzenie etniczne

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce wzmocnionego elwitegrawiru ze względu na pochodzenie etniczne.

Dzieci i młodzież

Nie określono farmakokinetyki elwitegrawiru u dzieci i młodzieży.

Niewydolność nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki wzmocnionego elwitegrawiru z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z ciężką niewydolnością nerek (oszacowany klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elwitegrawiru pomiędzy pacjentami z ciężką niewydolnością nerek a osobami zdrowymi. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vitekta u pacjentów z niewydolnością nerek.

Niewydolność wątroby

Elwitegrawir jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki wzmocnionego elwitegrawiru z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B według klasyfikacji Child-Pugha). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elwitegrawiru pomiędzy pacjentami z umiarkowaną niewydolnością a osobami zdrowymi. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vitekta u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań nad wpływem ciężkiej niewydolności wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugha) na farmakokinetykę elwitegrawiru.

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) wirusem zapalenia wątroby typu C

Ograniczone dane z analizy farmakokinetyki populacji ($n = 56$) wykazały, że równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C nie miało klinicznie znaczącego wpływu na narażenie na wzmocniony elwitegrawir.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Maksymalne dawki elwitegrawiru badane w badaniach toksycznego wpływu na rozwój potomstwa u szczurów i królików odpowiadały ekspozycjom, które są odpowiednio około 29-krotne i 0,2-krotne w porównaniu z ekspozycją terapeutyczną u ludzi.

Uzyskano ujemny wynik dla elwitegrawiru w bakteryjnym teście mutagenności *in vitro* (test Ames) i ujemny wynik w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczura w dawkach do 2 000 mg/kg. W teście aberracji chromosomalnych w warunkach *in vitro* uzyskano ujemny wynik dla elwitegrawiru z aktywacją metaboliczną, jednakże bez aktywacji zaobserwowano niejednoznaczne odpowiedzi.

Długoterminowe badania rakotwórczości elwitegrawiru po podaniu doustnym myszom i szczurom nie wykazały działania rakotwórczego.

Substancja czynna elwitegrawir jest trwała w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan

Otoczka

Indygotyna, lak aluminiowy (E132)
Makrogol 3350 (E1521)
Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany) (E1203)
Talk (E553B)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych.

Wielkość opakowania: 1 butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/883/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 listopada 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w szczególności w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vitekta 85 mg tabletki powlekane
Elwitegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 85 mg elwitegrawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę – dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych.
30 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/883/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vitekta 85 mg [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vitekta 150 mg tabletki powlekane
Elwitegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg elwitegrawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę – dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych.
30 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/883/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vitekta 150 mg [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vitekta 85 mg tabletki powlekane Elwitegrawir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vitekta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vitekta
3. Jak przyjmować lek Vitekta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vitekta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vitekta i w jakim celu się go stosuje

Lek Vitekta zawiera substancję czynną elwitegrawir.

Lek Vitekta **stosowany jest w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)** osób dorosłych w wieku powyżej 18 lat.

Lek Vitekta należy zawsze przyjmować z niektórymi innymi lekami na HIV. Patrz punkt 3 *Jak przyjmować lek Vitekta.*

Wirus HIV wytwarza enzym nazywany integrazą HIV. Enzym ten pomaga w rozmnażaniu się wirusa w komórkach w organizmie pacjenta. Lek Vitekta zatrzymuje działanie tego enzymu i zmniejsza ilość HIV w organizmie pacjenta. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem HIV.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących lek Vitekta mogą w dalszym ciągu rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vitekta

Kiedy nie przyjmować leku Vitekta

- **jeśli pacjent ma uczulenie na elwitegrawir** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki).

- **jeśli pacjent przyjmuje jeden z następujących leków:**
 - **karbamazepina, fenobarbital, fenytoina**, stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym
 - **ryfampicyna**, stosowana w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy i innych zakażeń
 - **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji i lęku, lub produkty, które go zawierają

→ Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, nie powinien on przyjmować leku Vitekta i powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Stosowanie leku Vitekta powinno być rozpoczynane tylko przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwwirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób. Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących lek Vitekta mogą w dalszym ciągu rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vitekta należy omówić to z lekarzem:

- **Pacjenci, u których występują lub w przeszłości występowały choroby wątroby, w tym zapalenie wątroby.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, przyjmujący leki przeciwwirusowe, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U pacjentów chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiednie leczenie.

→ Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, powinien zwrócić się do lekarza przed przyjęciem leku Vitekta.

Podczas przyjmowania leku Vitekta

Należy zwracać uwagę na następujące punkty:

- **objawy stanu zapalnego lub zakażenia**
- **choroby kości**

→ Jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z tych objawów, powinien niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Więcej informacji, patrz punkt 4 tej ulotki.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie leku Vitekta u dzieci i młodzieży nie było dotychczas badane.

Lek Vitekta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków i produktów ziołowych, które wydawane są bez recepty. Lek Vitekta może oddziaływać wzajemnie z innymi lekami, co może mieć to wpływ na ilość leku Vitekta lub innych leków we krwi. Może to spowodować, że leki nie będą działały prawidłowo, lub może nasilić działania niepożądane.

Leki, których nigdy nie należy przyjmować z lekiem Vitekta to:

- **karbamazepina, fenobarbital, fenytoina**, stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym
- **ryfampicyna**, stosowana w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy i innych zakażeń
- **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji i lęku, lub produkty, które go zawierają

Inne leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV:

Nie należy przyjmować leku Vitekta z innymi lekami zawierającymi następujące substancje:

- **kobicystat**
- **elwitegravir**

Należy omówić z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje:

- **efawirenz**
- **newirapinę**
- **dydanozynę** (patrz również punkt 3 tej ulotki)

→ **Należy poinformować lekarza** o przyjmowaniu któregokolwiek z tych leków na HIV.

Inne rodzaje leków:

Należy omówić z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje:

- **ryfabutyne**, stosowaną w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy
- **warfarynę**, stosowaną w celu rozrzedzenia krwi
- **tabletkę antykoncepcyjną**, stosowaną w celu zapobiegania ciąży
- **bozentan**, stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego
- **leki zobojętniające sok żołądkowy**, stosowane w leczeniu zgagi lub choroby refluksowej, takie jak wodorotlenek glinu/magnezu lub węglan wapnia (patrz również punkt 3 tej ulotki)
- **preparaty wielowitaminowe**, stosowane do uzupełnienia diety (patrz również punkt 3 tej ulotki).

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta.

→ **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje wymienione lub jakiegokolwiek inne leki.**
Leczenia nie wolno przerywać bez skontaktowania się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

- **Kobietom nie wolno zajść w ciążę** podczas przyjmowania leku Vitekta.
- Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku Vitekta.
- **Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę.** Jeśli pacjentka jest w ciąży, nie powinna przyjmować leku Vitekta, chyba że pacjentka i lekarz zdecydują, że jest to bezwzględnie konieczne. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne korzyści i możliwe zagrożenia przyjmowania leku Vitekta, wynikające dla niej i dla dziecka.

Podczas przyjmowania leku Vitekta nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy substancja czynna tego leku może przenikać do mleka u ludzi. Zaleca się, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa z mlekiem na dziecko.

Lek Vitekta zawiera laktozę

Należy powiadomić lekarza o nietolerancji laktozy lub innych cukrów. Lek Vitekta zawiera laktozę. Jeśli pacjent ma nietolerancję laktozy lub jeśli stwierdzono u niego nietolerancję innych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Vitekta

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz zmniejszenie ryzyka rozwoju oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku, chyba że tak zaleci lekarz.

Lek Vitekta należy zawsze przyjmować z jednym z poniższych skojarzeń leków:

- atazanawir i rytonawir
- darunawir i rytonawir
- fosamprenawir i rytonawir
- lopinawir/rytonawir

Dawka 85 mg jest zalecana:

W przypadku przyjmowania leku Vitekta z następującymi lekami:

- atazanawir i rytonawir
- lopinawir/rytonawir

W tych skojarzeniach dawka to jedna tabletka 85 mg codziennie, z pożywieniem. Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki. Tabletkę 85 mg należy przyjmować w tym samym czasie co atazanawir i rytonawir lub w tym samym czasie co pierwszą dawkę lopinawiru i rytonawiru.

Dawka 150 mg jest zalecana:

W przypadku przyjmowania leku Vitekta z następującymi lekami:

- darunawir i rytonawir
- fosamprenawir i rytonawir

W tych skojarzeniach dawka to jedna tabletka 150 mg codziennie, z pożywieniem. Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki. Tabletkę 150 mg należy przyjmować w tym samym czasie co pierwszą dawkę darunawiru lub fosamprenawiru i rytonawiru. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta leku Vitekta 150 mg tabletki.

W przypadku przyjmowania również innych leków:

W przypadku przyjmowania również dydanozyny należy przyjmować ją co najmniej 1 godzinę przed lekiem Vitekta lub co najmniej 2 godziny po leku Vitekta.

W przypadku przyjmowania również leku zobojętniającego sok żołądkowy, takiego jak wodorotlenek glinu i (lub) magnezu lub węglan wapnia, lub **preparatu wielowitaminowego** należy przyjmować go co najmniej 4 godziny przed lekiem Vitekta lub co najmniej 4 godziny po leku Vitekta.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vitekta

W przypadku pomyłkowego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Vitekta może być zwiększone ryzyko możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4 tej ulotki).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie przyjęcia leku Vitekta

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Vitekta.

Jeżeli pominięto dawkę:

- **W przypadku przypomnienia sobie w ciągu 18 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Vitekta należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Tabletkę należy zawsze przyjmować z pożywieniem. Następną dawkę przyjąć jak zwykle.
- **W przypadku przypomnienia sobie po 18 lub więcej godzinach** od normalnej pory przyjmowania leku Vitekta nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę z pożywieniem o zwykłej porze.

Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Vitekta wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę z pożywieniem.

Nie przerywać przyjmowania leku Vitekta

Nie przerywać przyjmowania leku Vitekta bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie przyjmowania leku Vitekta może mieć poważny wpływ na odpowiedź pacjenta na przyszłe leczenie. W przypadku przerwania przyjmowania leku Vitekta z jakiegokolwiek przyczyny należy skonsultować się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek Vitekta.

Gdy zapasy leku Vitekta wyczerpują się, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Jest to bardzo ważne, ponieważ ilość wirusów może zacząć się zwiększać, jeśli przestanie się stosować lek nawet na krótki czas. Choroba może stać się wtedy bardziej oporna na leczenie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze można stwierdzić, czy niektóre z działań niepożądanych są spowodowane lekiem Vitekta, czy innymi lekami przyjmowanymi w tym samym czasie, czy też samym zakażeniem HIV.

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 do 10 na 100 leczonych pacjentów)

- ból brzucha
- wymioty
- wysypki
- ból głowy
- biegunka
- nudności
- zmęczenie

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów)

- myśli samobójcze i próby samobójcze (u pacjentów, u których występowała wcześniej depresja lub problemy psychiczne)
- depresja
- trudności z zasypianiem (*bezsenność*)
- problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach (*niestrawność*)
- uczucie rozdęcia brzucha

- wiatry (wzdęcia)
- zawroty głowy
- mrowienie
- senność
- zaburzenia smaku

→ Jeśli pacjent uważa, że wystąpiło u niego jakiekolwiek z powyższych działań niepożądanych, należy omówić to z lekarzem.

Inne objawy, które mogą wystąpić w czasie leczenia HIV

Częstość występowania następujących działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- **Objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których dojdzie do zakażenia, po rozpoczęciu leczenia lekiem Vitekta mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stan zapalny lub może nastąpić zaostrzenie objawów już istniejącego zakażenia. Objawy te mogą wskazywać na to, że wzmocniony układ odpornościowy organizmu zwalcza zakażenie. Zaraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Vitekta należy zwracać uwagę na objawy stanu zapalnego lub zakażenia. W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia **należy niezwłocznie powiadomić lekarza**. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- **Choroby kości.** U niektórych pacjentów przyjmujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może rozwinąć się choroba kości nazywana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, picie alkoholu, bardzo osłabiony układ odpornościowy i wysoki wskaźnik masy ciała to niektóre z wielu czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Objawy martwicy kości to:
 - sztywność stawów
 - ból stawów (zwłaszcza biodra, kolana lub barku)
 - trudności z poruszaniem się
 Jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z tych objawów, **powinien poinformować o tym lekarza**.

Zgłaszanie działań niepożądanych

→ Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vitekta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vitekta

Substancją czynną leku jest elwitegrawir. Każda tabletką powlekana zawiera 85 mg elwitegrawiru.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki:

kroscarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, celuloza mikrokryształiczna, sodu laurylosiarczan.

Otoczka:

Indygotyna, lak aluminiowy (E132), makrogol 3350 (E1521), alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany) (E1203), talk (E553B), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Vitekta i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Vitekta to zielone tabletki w kształcie pięciokąta, z wytłoczonym na jednej stronie tabletki oznakowaniem „GSI”, zaś na drugiej stronie tabletki liczbą „85”.

Dostępna jest następująca wielkość opakowań: tekturowe pudełko zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgia/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

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 GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vitekta 150 mg tabletki powlekane Elwitegrawir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vitekta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vitekta
3. Jak przyjmować lek Vitekta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vitekta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vitekta i w jakim celu się go stosuje

Lek Vitekta zawiera substancję czynną elwitegrawir.

Lek Vitekta **stosowany jest w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)** osób dorosłych w wieku powyżej 18 lat.

Lek Vitekta należy zawsze przyjmować z niektórymi innymi lekami na HIV. Patrz punkt 3 *Jak przyjmować lek Vitekta.*

Wirus HIV wytwarza enzym nazywany integrazą HIV. Enzym ten pomaga w rozmnażaniu się wirusa w komórkach w organizmie pacjenta. Lek Vitekta zatrzymuje działanie tego enzymu i zmniejsza ilość HIV w organizmie pacjenta. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem HIV.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących lek Vitekta mogą w dalszym ciągu rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vitekta

Kiedy nie przyjmować leku Vitekta

- **jeśli pacjent ma uczulenie na elwitegrawir** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki).

- **jeśli pacjent przyjmuje jeden z następujących leków:**
 - **karbamazepina, fenobarbital, fenytoina**, stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym
 - **ryfampicyna**, stosowana w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy i innych zakażeń
 - **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji i lęku, lub produkty, które go zawierają

→ Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, nie powinien on przyjmować leku Vitekta i powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Stosowanie leku Vitekta powinno być rozpoczynane tylko przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwwirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób. Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących lek Vitekta mogą w dalszym ciągu rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vitekta należy omówić to z lekarzem:

- **Pacjenci, u których występują lub w przeszłości występowały choroby wątroby, w tym zapalenie wątroby.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, przyjmujący leki przeciwwirusowe, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U pacjentów chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiednie leczenie.

→ Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, powinien zwrócić się do lekarza przed przyjęciem leku Vitekta.

Podczas przyjmowania leku Vitekta

Należy zwracać uwagę na następujące punkty:

- **objawy stanu zapalnego lub zakażenia**
- **choroby kości**

→ Jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z tych objawów, powinien niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Więcej informacji, patrz punkt 4 tej ulotki.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie leku Vitekta u dzieci i młodzieży nie było dotychczas badane.

Lek Vitekta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków i produktów ziołowych, które wydawane są bez recepty. Lek Vitekta może oddziaływać wzajemnie z innymi lekami, co może mieć to wpływ na ilość leku Vitekta lub innych leków we krwi. Może to spowodować, że leki nie będą działały prawidłowo, lub może nasilić działania niepożądane.

Leki, których nigdy nie należy przyjmować z lekiem Vitekta to:

- **karbamazepina, fenobarbital, fenytoina**, stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym
- **ryfampicyna**, stosowana w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy i innych zakażeń
- **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji i lęku, lub produkty, które go zawierają

Inne leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV:

Nie należy przyjmować leku Vitekta z innymi lekami zawierającymi następujące substancje:

- **kobicystat**
- **elwitegravir**

Należy omówić z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje:

- **efawirenz**
- **newirapinę**
- **dydanozynę** (patrz również punkt 3 tej ulotki)

→ **Należy poinformować lekarza** o przyjmowaniu któregośkolwiek z tych leków na HIV.

Inne rodzaje leków:

Należy omówić z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje:

- **ryfabutyne**, stosowaną w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy
- **warfarynę**, stosowaną w celu rozrzedzenia krwi
- **tabletkę antykoncepcyjną**, stosowaną w celu zapobiegania ciąży
- **bozentan**, stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego
- **leki zobojętniające sok żołądkowy**, stosowane w leczeniu zgagi lub choroby refluksowej, takie jak wodorotlenek glinu/magnezu lub węglan wapnia (patrz również punkt 3 tej ulotki)
- **preparaty wielowitaminowe**, stosowane do uzupełnienia diety (patrz również punkt 3 tej ulotki).

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta.

→ **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje wymienione lub jakiegokolwiek inne leki.**
Leczenia nie wolno przerywać bez skontaktowania się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

- **Kobietom nie wolno zajść w ciążę** podczas przyjmowania leku Vitekta.
- Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku Vitekta.
- **Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę.** Jeśli pacjentka jest w ciąży, nie powinna przyjmować leku Vitekta, chyba że pacjentka i lekarz zdecydują, że jest to bezwzględnie konieczne. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne korzyści i możliwe zagrożenia przyjmowania leku Vitekta, wynikające dla niej i dla dziecka.

Podczas przyjmowania leku Vitekta nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy substancja czynna tego leku może przenikać do mleka u ludzi. Zaleca się, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa z mlekiem na dziecko.

Lek Vitekta zawiera laktozę

Należy powiadomić lekarza o nietolerancji laktozy lub innych cukrów. Lek Vitekta zawiera laktozę. Jeśli pacjent ma nietolerancję laktozy lub jeśli stwierdzono u niego nietolerancję innych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Vitekta

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz zmniejszenie ryzyka rozwoju oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku, chyba że tak zaleci lekarz.

Lek Vitekta należy zawsze przyjmować z jednym z poniższych skojarzeń leków:

- atazanawir i rytonawir
- darunawir i rytonawir
- fosamprenawir i rytonawir
- lopinawir/rytonawir

Dawka 150 mg jest zalecana:

W przypadku przyjmowania leku Vitekta z następującymi lekami:

- darunawir i rytonawir
- fosamprenawir i rytonawir

W tych skojarzeniach dawka to jedna tabletka 150 mg codziennie, z pożywieniem. Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki. Tabletkę 150 mg należy przyjmować w tym samym czasie co pierwszą dawkę darunawiru lub fosamprenawiru i rytonawiru.

Dawka 85 mg jest zalecana:

W przypadku przyjmowania leku Vitekta z następującymi lekami:

- atazanawir i rytonawir
- lopinawir/rytonawir

W tych skojarzeniach dawka to jedna tabletka 85 mg codziennie, z pożywieniem. Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki. Tabletkę 85 mg należy przyjmować w tym samym czasie co atazanawir i rytonawir lub w tym samym czasie co pierwszą dawkę lopinawiru i rytonawiru. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta leku Vitekta 85 mg tabletki.

W przypadku przyjmowania również innych leków:

W przypadku przyjmowania również dydanozyny należy przyjmować ją co najmniej 1 godzinę przed lekiem Vitekta lub co najmniej 2 godziny po leku Vitekta.

W przypadku przyjmowania również leku zobojętniającego sok żołądkowy, takiego jak wodorotlenek glinu i (lub) magnezu lub węglan wapnia, lub **preparatu wielowitaminowego** należy przyjmować go co najmniej 4 godziny przed lekiem Vitekta lub co najmniej 4 godziny po leku Vitekta.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vitekta

W przypadku pomyłkowego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Vitekta może być zwiększone ryzyko możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4 tej ulotki).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie przyjęcia leku Vitekta

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Vitekta.

Jeżeli pominięto dawkę:

- **W przypadku przypomnienia sobie w ciągu 18 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Vitekta należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Tabletkę należy zawsze przyjmować z pożywieniem. Następną dawkę przyjąć jak zwykle.
- **W przypadku przypomnienia sobie po 18 lub więcej godzinach** od normalnej pory przyjmowania leku Vitekta nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę z pożywieniem o zwykłej porze.

Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Vitekta wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę z pożywieniem.

Nie przerywać przyjmowania leku Vitekta

Nie przerywać przyjmowania leku Vitekta bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie przyjmowania leku Vitekta może mieć poważny wpływ na odpowiedź pacjenta na przyszłe leczenie. W przypadku przerwania przyjmowania leku Vitekta z jakiegokolwiek przyczyny należy skonsultować się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek Vitekta.

Gdy zapasy leku Vitekta wyczerpują się, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Jest to bardzo ważne, ponieważ ilość wirusów może zacząć się zwiększać, jeśli przestanie się stosować lek nawet na krótki czas. Choroba może stać się wtedy bardziej oporna na leczenie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze można stwierdzić, czy niektóre z działań niepożądanych są spowodowane lekiem Vitekta, czy innymi lekami przyjmowanymi w tym samym czasie, czy też samym zakażeniem HIV.

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 do 10 na 100 leczonych pacjentów)

- ból brzucha
- wymioty
- wysypki
- ból głowy
- biegunka
- nudności
- zmęczenie

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów)

- myśli samobójcze i próby samobójcze (u pacjentów, u których występowała wcześniej depresja lub problemy psychiczne)
- depresja
- trudności z zasypianiem (*bezsenność*)
- problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach (*niestrawność*)
- uczucie rozdęcia brzucha

- wiatry (wzdęcia)
- zawroty głowy
- mrowienie
- senność
- zaburzenia smaku

→ Jeśli pacjent uważa, że wystąpiło u niego jakiekolwiek z powyższych działań niepożądanych, należy omówić to z lekarzem.

Inne objawy, które mogą wystąpić w czasie leczenia HIV

Częstość występowania następujących działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- **Objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których dojdzie do zakażenia, po rozpoczęciu leczenia lekiem Vitekta mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stan zapalny lub może nastąpić zaostrzenie objawów już istniejącego zakażenia. Objawy te mogą wskazywać na to, że wzmocniony układ odpornościowy organizmu zwalcza zakażenie. Zaraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Vitekta należy zwracać uwagę na objawy stanu zapalnego lub zakażenia. W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia **należy niezwłocznie powiadomić lekarza**. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- **Choroby kości.** U niektórych pacjentów przyjmujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może rozwinąć się choroba kości nazywana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, picie alkoholu, bardzo osłabiony układ odpornościowy i wysoki wskaźnik masy ciała to niektóre z wielu czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Objawy martwicy kości to:
 - sztywność stawów
 - ból stawów (zwłaszcza biodra, kolana lub barku)
 - trudności z poruszaniem się
 Jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z tych objawów, **powinien poinformować o tym lekarza**.

Zgłaszanie działań niepożądanych

→ Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vitekta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vitekta

Substancją czynną leku jest elwitegrawir. Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg elwitegrawiru.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki:

kroskarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, celuloza mikrokryształiczna, sodu laurylosiarczan.

Otoczka:

Indygotyna, lak aluminiowy (E132), makrogol 3350 (E1521), alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany) (E1203), talk (E553B), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Vitekta i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Vitekta to zielone tabletki w kształcie trójkąta, z wytłoczonym na jednej stronie tabletki oznakowaniem „GSI”, zaś na drugiej stronie tabletki liczbą „150”.

Dostępna jest następująca wielkość opakowań: tekturowe pudełko zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgia/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

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 GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.