ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vitekta 85 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 85 mg di elvitegravir.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 6,2 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa verde a forma di pentagono, rivestita con film, di dimensioni di 8,9 mm x 8,7 mm, impressa da un lato con "GSI" e dall'altro lato con il numero "85".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

In co-somministrazione con un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir e con altri agenti antiretrovirali, Vitekta è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana-1 (HIV-1) in adulti infetti da HIV-1 senza mutazioni note associate a resistenza a elvitegravir (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV.

Posologia
Vitekta deve essere somministrato in associazione a un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir.

Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto dell'inibitore della proteasi potenziato con ritonavir co-somministrato.

La dose raccomandata di Vitekta è una compressa da 85 mg o una compressa da 150 mg per via orale una volta al giorno, da assumersi con un pasto. La scelta della dose di Vitekta dipende dall'inibitore della proteasi co-somministrato (vedere Tabella 1 e paragrafi 4.4 e 4.5). Per l'uso della compressa da 150 mg si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Vitekta compresse da 150 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Vitekta deve essere somministrato una volta al giorno nel modo seguente:
- contemporaneamente a un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir somministrato una volta al giorno
- oppure con la prima dose di un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir somministrato due volte al giorno.

Tabella 1: Regimi posologici consigliati

Dose di Vitekta	**Dose dell'inibitore della proteasi potenziato con ritonavir co-somministrato**
85 mg una volta al giorno	atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg una volta al giorno
	lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg due volte al giorno
150 mg una volta al giorno	darunavir 600 mg e ritonavir 100 mg due volte al giorno
	fosamprenavir 700 mg e ritonavir 100 mg due volte al giorno

Non esistono dati a favore dell'uso di Vitekta con frequenze di somministrazione o inibitori della proteasi HIV-1 diversi da quelli riportati nella Tabella 1.

Dimenticanza di una dose
Se il paziente dimentica una dose di Vitekta entro 18 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Vitekta al più presto, con il cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Vitekta per oltre 18 ore ed è quasi l'ora della dose successiva, non deve assumere la dose dimenticata e deve proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

Se il paziente vomita entro 1 ora dall'assunzione di Vitekta, deve assumere un'altra compressa.

Popolazioni speciali

Anziani
Non ci sono dati disponibili sui quali basarsi nel raccomandare una dose per pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Vitekta nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzione epatica
Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Vitekta nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Elvitegravir non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di elvitegravir nei bambini di età compresa tra 0 e meno di 18 anni di età non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Le compresse di Vitekta devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo (vedere paragrafo 5.2). La compressa rivestita con film non deve essere masticata o frantumata.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con i seguenti medicinali, a causa del rischio di perdita della risposta virologica con possibile sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.5):

- anticonvulsivi: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- antimicobatterici: rifampicina
- prodotti fitoterapici: erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze generali
Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

L'uso di Vitekta con inibitori della proteasi HIV-1 o frequenze di somministrazione diversi da quelli riportati nella Tabella 1 può dare origine a livelli plasmatici inadeguati o elevati di elvitegravir e/o dei medicinali co-somministrati.

Resistenza
Nella maggior parte dei casi, i virus resistenti a elvitegravir presentano una resistenza crociata all'inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi raltegravir (vedere paragrafo 5.1).

La barriera genetica per la comparsa di resistenza ad elvitegravir è relativamente bassa. Pertanto, quando possibile, Vitekta deve essere somministrato con un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir pienamente attivo e con un secondo agente antiretrovirale pienamente attivo per ridurre al minimo il rischio di fallimento virologico e sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

Co-somministrazione con altri medicinali
Elvitegravir è metabolizzato principalmente da CYP3A. La co-somministrazione di Vitekta con induttori potenti di CYP3A (comprendenti erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina) è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). La co-somministrazione di Vitekta con induttori moderati di CYP3A (comprendenti, ma non limitati a efavirenz e bosentan) non è consigliata (vedere paragrafo 4.5).

A causa dell'obbligo di co-somministrazione di Vitekta con un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir, il medico prescrittore deve consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato e di ritonavir in merito alla descrizione dei medicinali controindicati e ad altre interazioni farmacologiche significative in grado di indurre reazioni avverse potenzialmente fatali o perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza.

È stato dimostrato che atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir aumentano in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir (vedere paragrafo 4.5). Se utilizzato in associazione ad atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir, la dose di Vitekta deve essere ridotta da 150 mg una volta al giorno a 85 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione di Vitekta con principi attivi correlati: Vitekta deve essere utilizzato in associazione a un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir. Vitekta non deve essere utilizzato insieme a un inibitore della proteasi potenziato con un altro agente terapeutico, perché non sono state stabilite raccomandazioni posologiche per tale associazione. Il potenziamento di elvitegravir con un agente terapeutico diverso da ritonavir può indurre concentrazioni plasmatiche subottimali di elvitegravir e/o dell'inibitore della proteasi, che possono dare origine a perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Vitekta non deve essere utilizzato in associazione a medicinali contenenti elvitegravir o potenziatori farmacocinetici diversi da ritonavir.

Contraccezione
Le pazienti in età fertile devono utilizzare un contraccettivo ormonale contenente almeno 30 µg di etinilestradiolo e contenente norgestimato come progestinico, oppure un metodo contraccettivo alternativo affidabile (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). La co-somministrazione di elvitegravir con contraccettivi orali contenenti progestinici diversi dal norgestimato non è stata studiata e deve, quindi, essere evitata.

Le pazienti che utilizzano estrogeni come terapia sostitutiva ormonale devono essere sottoposte a monitoraggio clinico per rilevare eventuali segni di un deficit di estrogeni (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni opportunistiche
I pazienti che ricevono Vitekta o qualsiasi altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicazioni dell'infezione da HIV, pertanto devono essere tenuti sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di pazienti con malattie associate all'HIV.

Pazienti con HIV co-infetti con virus dell'epatite B o C
I pazienti con epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

I medici devono fare riferimento alle attuali linee guida terapeutiche per il trattamento ottimale dell'infezione HIV in pazienti co-infetti con virus dell'epatite B (HBV).

Malattia epatica
Elvitegravir non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C). Non è richiesta una modifica della dose di Vitekta nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy*, CART) mostrano un aumento nella frequenza delle alterazioni della funzionalità epatica e devono essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta un peggioramento della patologia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'eventualità di interrompere o sospendere il trattamento.

Peso e parametri metabolici
Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Sindrome da riattivazione immunitaria
In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, quando necessario.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi
Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcool, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Eccipienti
Vitekta contiene lattosio. Di conseguenza, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Interazioni con induttori di CYP3A
Elvitegravir è metabolizzato principalmente da CYP3A (vedere paragrafo 5.2). Ci si attende che i medicinali che sono induttori potenti (che aumentano di oltre 5 volte la clearance del substrato) o moderati (che aumentano di 2-5 volte la clearance del substrato) di CYP3A riducano le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir.

Terapie concomitanti controindicate
La co-somministrazione di Vitekta con potenti induttori di CYP3A è controindicata, perché la riduzione attesa delle concentrazioni plasmatiche di elvitegravir può indurre perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza a elvitegravir (vedere paragrafo 4.3).

Terapie concomitanti non raccomandate
La co-somministrazione di Vitekta con induttori moderati di CYP3A (comprendenti, ma non limitati a efavirenz e bosentan) non è raccomandata, perché la riduzione attesa delle concentrazioni plasmatiche di elvitegravir può indurre perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza a elvitegravir (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni che rendono necessario un adattamento della dose di Vitekta
Elvitegravir è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A (via principale) e tramite glucuronidazione mediata dagli enzimi UGT1A1/3 (via secondaria). La co-somministrazione di Vitekta con potenti inibitori di UGT1A1/3 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir e rendere necessarie modifiche della dose. Per esempio, è stato dimostrato che atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir (potenti inibitori di UGT1A1/3) aumentano in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir (vedere Tabella 2). Quindi, se utilizzato in associazione ad atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir, la dose di Vitekta deve essere ridotta da 150 mg una volta al giorno a 85 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Altre interazioni
Elvitegravir è un modico induttore e può eventualmente indurre CYP2C9 e/o gli enzimi UGT inducibili. In quanto tale, elvitegravir può ridurre la concentrazione plasmatica dei substrati di CYP2C9 (come warfarin) o UGT (come etinil estradiolo). Inoltre, gli studi *in vitro* hanno evidenziato che elvitegravir è un debole o modico induttore degli enzimi CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A. Eventualmente, elvitegravir potrebbe anche essere un debole o modico induttore degli enzimi CYP2B6 e CYP2C8, perché questi sono regolati in modo simile a CYP2C9 e CYP3A. Tuttavia, i dati clinici hanno evidenziato che non vi sono variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione del

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

metadone (che è metabolizzato principalmente da CYP2B6 e CYP2C19) dopo co-somministrazione con elvitegravir potenziato in confronto alla somministrazione del solo metadone (vedere Tabella 2).

Elvitegravir è un substrato di OATP1B1 e OATP1B3 e un inibitore di OATP1B3 *in vitro*. L'importanza di tali interazioni *in vivo* non è chiara.

Le interazioni tra elvitegravir e i medicinali eventualmente somministrati congiuntamente sono riportate nella seguente Tabella 2 (l'aumento è indicato come "↑", la diminuzione come "↓", nessuna variazione come "↔"). Queste interazioni si basano su studi d'interazione farmacologica o sulle previsioni basate sull'entità attesa dell'interazione e sul rischio di eventi avversi gravi o di perdita dell'effetto terapeutico.

Quando le interazioni sono state studiate, l'effetto di Vitekta è stato determinato confrontando la farmacocinetica di elvitegravir potenziato (utilizzando ritonavir oppure cobicistat come potenziatore farmacocinetico) in assenza e in presenza del medicinale somministrato congiuntamente. Non sono state studiate interazioni con elvitegravir non potenziato. Salvo diversamente indicato nella Tabella 2, la dose di elvitegravir potenziato o del medicinale somministrato congiuntamente era identica sia in caso di monoterapia, sia in caso di associazione. I parametri farmacocinetici degli inibitori della proteasi riportati nella Tabella 2 sono stati determinati in presenza di ritonavir.

Benché le interazioni reali o previste tra un medicinale ed elvitegravir possano essere assenti, possono esservi interazioni tra un medicinale e ritonavir e/o l'inibitore della proteasi co-somministrato con elvitegravir. Il medico prescrittore deve sempre fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di ritonavir o dell'inibitore della proteasi.

Tabella 2: Interazioni tra elvitegravir e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	**Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir**
ANTIRETROVIRALI		
Inibitori della proteasi HIV		
Atazanavir (300 mg una volta al giorno) Elvitegravir (200 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	È stato dimostrato che atazanavir/ritonavir aumentano in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir. Elvitegravir: AUC: ↑ 100% C_{max}: ↑ 85% C_{min}: ↑ 188% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 35%	In caso di associazione con atazanavir, la dose di Vitekta deve ammontare a 85 mg una volta al giorno. In caso di associazione con Vitekta, la dose raccomandata di atazanavir è di 300 mg con 100 mg di ritonavir una volta al giorno. Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni di dosaggio per la co-somministrazione con dosi diverse di atazanavir (vedere paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
Atazanavir (300 mg una volta al giorno) Elvitegravir (85 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↑ 38%* Atazanavir: AUC: ↔** C_{max}: ↔** C_{min}: ↔** *in confronto a elvitegravir/ritonavir 150/100 mg una volta al giorno. **in confronto ad atazanavir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno.	
Darunavir (600 mg due volte al giorno) Elvitegravir (125 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg due volte al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 17%	In caso di associazione con darunavir, la dose di Vitekta deve ammontare a 150 mg una volta al giorno. Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni di dosaggio per la co-somministrazione con dosi diverse di darunavir (vedere paragrafo 4.2).
Fosamprenavir (700 mg due volte al giorno) Elvitegravir (125 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg due volte al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Fosamprenavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	In caso di associazione con fosamprenavir, la dose di Vitekta deve ammontare a 150 mg una volta al giorno. Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni di dosaggio per la co-somministrazione con dosi diverse di fosamprenavir (vedere paragrafo 4.2).
Lopinavir/ritonavir (400/100 mg due volte al giorno) Elvitegravir (125 mg una volta al giorno)	È stato dimostrato che lopinavir/ritonavir aumentano in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir. Elvitegravir: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 52% C_{min}: ↑ 138% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8%	In caso di associazione con lopinavir/ritonavir, la dose di Vitekta deve ammontare a 85 mg una volta al giorno. Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni di dosaggio per la co-somministrazione con dosi diverse di lopinavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
Tipranavir (500 mg due volte al giorno) Elvitegravir (200 mg una volta al giorno) Ritonavir (200 mg due volte al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tipranavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 11%	Per insufficienza di dati clinici, l'associazione di elvitegravir con tipranavir non è consigliata (vedere paragrafo 4.2).
NRTI		
Didanosina (400 mg una volta al giorno) Elvitegravir (200 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Didanosina: AUC: ↓ 14% C_{max}: ↓ 16%	Essendo somministrata a stomaco vuoto, la didanosina deve essere somministrata almeno un'ora prima o due ore dopo Vitekta (che viene somministrato con un pasto). Si consiglia il monitoraggio clinico.
Zidovudina (300 mg due volte al giorno) Elvitegravir (200 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Zidovudina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con zidovudina.
Stavudina (40 mg una volta al giorno) Elvitegravir (200 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Stavudina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con stavudina.
Abacavir (600 mg una volta al giorno) Elvitegravir (200 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Abacavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con abacavir.
Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg una volta al giorno) Emtricitabina (200 mg una volta al giorno) Elvitegravir (50 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con tenofovir disoproxil fumarato o con emtricitabina.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
NNRTI		
Efavirenz	Interazione non studiata con elvitegravir. Ci si attende che la co-somministrazione di efavirenz ed elvitegravir riduca le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza.	La co-somministrazione non è consigliata (vedere paragrafo 4.4).
Etravirina (200 mg due volte al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Etravirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con etravirina.
Nevirapina	Interazione non studiata con elvitegravir. Ci si attende che la co-somministrazione di nevirapina ed elvitegravir riduca le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza.	La co-somministrazione non è consigliata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina	Interazione non studiata con elvitegravir.	Non ci si attendono alterazioni delle concentrazioni plasmatiche di elvitegravir in caso di co-somministrazione di elvitegravir e rilpivirina e quindi non è necessario alcun aggiustamento della dose di Vitekta.
Antagonisti CCR5		
Maraviroc (150 mg due volte al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Maraviroc:[§] AUC: ↑ 186% C_{max}: ↑ 115% C_{min}: ↑ 323%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con maraviroc. [§]A causa dell'inibizione di CYP3A da parte di ritonavir, l'esposizione di maraviroc è aumentata in misura significativa.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
ANTIACIDI		
Sospensione di antiacidi contenenti magnesio/alluminio (20 mL singola dose) Elvitegravir (50 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir (sospensione di antiacidi ± 4 ore dalla somministrazione di elvitegravir): AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Elvitegravir (somministrazione contemporanea agli antiacidi): AUC: ↓ 45% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 41%	Le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir si riducono con gli antiacidi a causa della formazione locale di complessi nel tratto gastrointestinale e non a causa di alterazioni del pH gastrico. Si raccomanda un intervallo di almeno 4 ore tra la somministrazione di Vitekta e degli antiacidi.
INTEGRATORI ALIMENTARI		
Integratori multivitaminici	Interazione non studiata con elvitegravir.	Poiché non è possibile escludere l'effetto della formazione di complessi cationici di elvitegravir quando viene somministrato insieme a integratori multivitaminici, è consigliabile somministrare Vitekta e gli integratori multivitaminici a distanza di almeno 4 ore l'uno dall'altro.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone (80-120 mg una volta al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Metadone: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con metadone.
Buprenorfina/naloxone (da 16/4 mg a 24/6 mg al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C_{max}: ↑ 12% C_{min}: ↑ 66% Naloxone: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con buprenorfina/naloxone.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
ANTI-INFETTIVI		
Antimicotici		
Ketoconazolo (200 mg due volte al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 67% ↑ Ketoconazolo[§]	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con ketoconazolo. [§]A causa dell'inibizione di CYP3A da parte di ritonavir, l'esposizione di ketoconazolo è aumentata.
Inibitori della proteasi HCV		
Telaprevir (750 mg tre volte al giorno)/ Elvitegravir (85 mg una volta al giorno) Atazanavir (300 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Telaprevir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 40%[*] [*]in confronto a atazanavir/ritonavir 300/100 mg più elvitegravir 85 mg una volta al giorno.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con atazanavir potenziato con ritonavir più telaprevir.
Antimicobatterici		
Rifabutina (150 mg ogni due giorni) Elvitegravir (300 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔[*] C_{max}: ↔[*] C_{min}: ↔[*] Rifabutina: AUC: ↔[**] C_{max}: ↔[**] C_{min}: ↔[**]	La co-somministrazione di Vitekta e rifabutina non è consigliata. Se l'associazione è necessaria, la dose raccomandata di rifabutina è 150 mg 3 volte alla settimana a giorni fissi (ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì).
	25-O-desacetil-rifabutina:[§] AUC: ↑ 851%[**] C_{max}: ↑ 440%[**] C_{min}: ↑ 1.836%[**] [*]in confronto a elvitegravir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno. [**]in confronto a rifabutina 300 mg una volta al giorno. L'attività antimicobatterica totale è stata aumentata del 50%.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Vitekta in caso di co-somministrazione con una dose ridotta di rifabutina. Non è stata studiata un'ulteriore riduzione della dose di rifabutina. Si ricordi che una dose di 150 mg due volte alla settimana potrebbe non indurre un'esposizione ottimale a rifabutina, con conseguente rischio di resistenza a rifamicina e fallimento della terapia. [§]A causa dell'inibizione di CYP3A da parte di ritonavir, l'esposizione di 25-O-desacetil-rifabutina è aumentata.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
ANTICOAGULANTI		
Warfarin	Interazione non studiata con elvitegravir. Le concentrazioni di warfarin possono essere modificate in caso di co-somministrazione con elvitegravir.	Si consiglia il monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR) durante la co-somministrazione con Vitekta. Il monitoraggio dell'INR deve proseguire nelle prime settimane successive al termine del trattamento con Vitekta.
ANTAGONISTI DEI RECETTORI H_2		
Famotidina (40 mg una volta al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con famotidina.
INIBITORI DELLA HMG Co-A REDUTTASI		
Rosuvastatina (10 mg singola dose) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C_{max}: ↑ 89% C_{min}: ↑ 43%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con rosuvastatina.
Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina	Interazione non studiata con elvitegravir. Non ci si attendono variazioni delle concentrazioni plasmatiche dei substrati di OATP in caso di co-somministrazione di elvitegravir. Non ci si attendono variazioni delle concentrazioni plasmatiche di elvitegravir in caso di co-somministrazione di substrati/inibitori di OATP.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina o pravastatina.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
CONTRACCETTIVI ORALI		
Norgestimato (0,180/0,215 mg una volta al giorno) Etinilestradiolo (0,025 mg una volta al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Cobicistat (150 mg una volta al giorno)[1]	Norgestimato: AUC: ↑ 126% C_{max}: ↑ 108% C_{min}: ↑ 167% Etinilestradiolo: AUC: ↓ 25% C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 44% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Si usi cautela in caso di co-somministrazione di Vitekta con un contraccettivo ormonale. Il contraccettivo ormonale deve contenere almeno 30 µg di etinilestradiolo e norgestimato come progestinico, oppure i pazienti devono utilizzare un metodo contraccettivo alternativo affidabile (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Non sono noti gli effetti a lungo termine di un aumento consistente dell'esposizione al progesterone. La co-somministrazione di elvitegravir con contraccettivi orali contenenti progestinici diversi dal norgestimato non è stata studiata e deve quindi essere evitata.
INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA		
Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) Elvitegravir (50 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con omeprazolo.

[1] Questo studio è stato condotto con le compresse di combinazione a dose fissa di elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne
L'uso di Vitekta deve essere accompagnato dall'uso di contraccettivi efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gravidanza
I dati clinici relativi all'uso di elvitegravir in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva da parte di elvitegravir. Tuttavia, le esposizioni massime valutate nel coniglio non erano in eccesso rispetto a quelle ottenute in ambito terapeutico (vedere paragrafo 5.3).

Vitekta non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con elvitegravir.

Allattamento
Non è noto se elvitegravir/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in ratti hanno mostrato l'escrezione di elvitegravir nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, Vitekta non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per evitare la trasmissione del virus HIV al neonato, si raccomanda che le donne infette da HIV non allattino i propri neonati, in nessuna circostanza.

Fertilità
Non sono disponibili dati sull'effetto di elvitegravir sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di elvitegravir sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di elvitegravir sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
La valutazione delle reazioni avverse è basata sui dati di uno studio clinico controllato (GS-US-183-0145), nel quale 712 adulti infetti da HIV-1 e pretrattati con antiretrovirali hanno ricevuto elvitegravir (n = 354) o raltegravir (n = 358), entrambi somministrati con un regime terapeutico di base comprendente un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir pienamente attivo e altri antiretrovirali. Di questi 712 pazienti, 543 (269 elvitegravir e 274 raltegravir) e 439 (224 elvitegravir e 215 raltegravir) sono stati sottoposti a trattamento, rispettivamente, per almeno 48 e 96 settimane.

Le reazioni avverse a elvitegravir più frequentemente riportate sono state diarrea (7,1%) e nausea (4,0%) (vedere Tabella 3).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
Le reazioni avverse a elvitegravir osservate negli studi clinici sono di seguito elencate nella Tabella 3, suddivise per classificazione per organi e sistemi e secondo la frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: comune (≥ 1/100, < 1/10) o non comune (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabella 3: Tabella di sintesi delle reazioni avverse a elvitegravir sulla base dell'esperienza di 96 settimane dello studio clinico GS-US-183-0145

Frequenza	**Reazione avversa**
Disturbi psichiatrici:	
Non comune	idea suicida e tentativo di suicidio (in pazienti con precedenti di depressione o malattia psichiatrica), depressione, insonnia
Patologie del sistema nervoso:	
Comune	cefalea
Non comune	capogiro, parestesia, sonnolenza, disgeusia
Patologie gastrointestinali:	
Comune	dolore addominale, diarrea, vomito, nausea
Non comune	dispepsia, distensione addominale, flatulenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	
Comune	eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	
Comune	affaticamento

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Descrizione di alcune reazioni avverse

Parametri metabolici
Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria
In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi
Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Diarrea
Nello studio GS-US-183-0145, la diarrea è stata segnalata come reazione avversa nel 7,1% dei soggetti dello studio trattati con elvitegravir e nel 5,3% dei soggetti trattati con raltegravir. In questi soggetti, la diarrea è stata di entità da lieve a moderata e non ha portato all'interruzione del medicinale sperimentale.

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati per i bambini di età inferiore a 18 anni. Vitekta non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità. Il trattamento del sovradosaggio di elvitegravir consiste in misure generali di supporto comprendenti il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente.

Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio di elvitegravir. Essendo altamente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che elvitegravir venga rimosso in misura significativa con l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, altri antivirali, codice ATC: J05AX11

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici
Elvitegravir è un inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi dell'HIV-1 (*integrase strand transfer inhibitor,* INSTI). L'integrasi è un enzima codificato dall'HIV-1 necessario per la replicazione virale. L'inibizione dell'integrasi previene l'integrazione del DNA dell'HIV-1 nel DNA

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

genomico dell'ospite, bloccando la formazione del provirus HIV-1 e la propagazione dell'infezione virale. Elvitegravir non inibisce le topoisomerasi umane I e II.

Attività antivirale *in vitro*
L'attività antivirale di elvitegravir nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in cellule linfoblastoidi, in monociti/macrofagi e in linfociti del sangue periferico e i valori di concentrazione efficace al 50% (CE_{50}) sono stati compresi nell'intervallo 0,02-1,7 nM. Elvitegravir ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei clade A, B, C, D, E, F, G e O di HIV-1 (valori di CE_{50} compresi tra 0,1 e 1,3 nM) e ha mostrato attività nei confronti di HIV-2 (CE_{50} di 0,53 nM). Per l'attività antivirale *in vitro* di elvitegravir quando associato ad antiretrovirali delle classi degli inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (*nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor*, NRTI), degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor,* NNRTI), degli inibitori della proteasi (*protease inhibitor*, PI), degli inibitori dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi, degli inibitori della fusione o degli antagonisti del co-recettore CCR5 non è stato evidenziato alcun antagonismo.

Elvitegravir non ha inibito la replicazione di HBV o HCV *in vitro*.

Resistenza
In colture cellulari
Isolati di HIV-1 con suscettibilità ridotta a elvitegravir sono stati selezionati in colture cellulari. La resistenza fenotipica a elvitegravir è stata più comunemente associata alle sostituzioni primarie dell'integrasi T66I, E92Q e Q148R. Le altre sostituzioni dell'integrasi, osservate nella selezione di colture cellulari, hanno incluso H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q e R263K.

Resistenza crociata
I virus resistenti a elvitegravir mostrano una resistenza crociata di vario grado all'inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi raltegravir, a seconda del tipo e del numero di sostituzioni. I virus che esprimono le sostituzioni T66I/A mantengono la suscettibilità a raltegravir, mentre la maggior parte delle altre sostituzioni associate a elvitegravir è associata a una ridotta suscettibilità a raltegravir. Con l'eccezione di Y143C/R/H, gli HIV-1 con le sostituzioni primarie associate a raltegravir T66K, Q148H/K/R o N155H nell'integrasi sono associati a una ridotta suscettibilità a elvitegravir.

In pazienti pretrattati
In un'analisi fino alla settimana 96 degli isolati HIV-1 ottenuti dai soggetti dello studio GS-US-183-0145 nei quali il trattamento è fallito, lo sviluppo di una o più sostituzioni primarie associate a resistenza a elvitegravir è stato osservato in 23 su 86 soggetti con dati genotipici valutabili di coppie di isolati al basale e dopo fallimento del trattamento con elvitegravir (23/351 soggetti trattati con elvitegravir, 6,6%). Percentuali simili di sviluppo di resistenza a raltegravir sono state osservate negli HIV-1 ottenuti dai soggetti trattati con raltegravir (26/351 soggetti trattati con raltegravir, 7,4%). Le sostituzioni più comuni negli isolati HIV-1 ottenuti da soggetti trattati con elvitegravir sono state T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) e N155H (n = 5) nell'integrasi. All'analisi fenotipica degli isolati HIV-1 con sostituzioni associate a resistenza ottenuti dai soggetti trattati con elvitegravir, 14/20 (70%) presentavano una suscettibilità ridotta a elvitegravir e 12/20 (60%) presentavano una ridotta suscettibilità a raltegravir.

Esperienza clinica
In pazienti infetti da HIV-1 pretrattati
L'efficacia di elvitegravir è basata principalmente sull'analisi dei dati a 96 settimane dello studio randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo GS-US-183-0145 in pazienti infetti da HIV-1 pretrattati (n = 702).

Nello studio GS-US-183-0145, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere elvitegravir (150 mg o 85 mg) una volta al giorno oppure raltegravir 400 mg due volte al giorno, entrambi somministrati con un regime di base contenente un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir pienamente attivo (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir o tipranavir) e un secondo agente terapeutico. Il

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

regime di base è stato determinato dallo sperimentatore in base alle analisi di resistenza genotipica/fenotipica e al trattamento antiretrovirale precedente. La randomizzazione è stata stratificata in base allo screening del livello di HIV-1 RNA (≤ 100.000 copie/mL o > 100.000 copie/mL) e alla classe del secondo agente terapeutico (NRTI o altro). La percentuale di risposta virologica è stata determinata in entrambi i bracci di trattamento. La risposta virologica è stata definita come il raggiungimento di una carica virale non rilevabile (HIV-1 RNA < 50 copie/mL).

Le caratteristiche al basale e gli esiti del trattamento alla settimana 96 per lo studio GS-US-183-0145 sono riportati, rispettivamente, nelle tabelle 4 e 5.

Tabella 4: Caratteristiche demografiche e di malattia al basale dei soggetti adulti infetti da HIV-1, pretrattati con antiretrovirali, nello studio GS-US-183-0145

	Elvitegravir + regime di base n = 351	**Raltegravir + regime di base n = 351**
Caratteristiche demografiche		
Età mediana, anni (min-max)	44 (20-78)	45 (19-74)
Sesso		
Maschile	83,2%	80,9%
Femminile	16,8%	19,1%
Etnia		
Bianchi	60,1%	64,4%
Americani neri/africani	35,6%	32,2%
Asiatici	2,6%	1,4%
Altro	1,7%	2,0%
Caratteristiche della malattia al basale		
HIV-1 RNA plasmatico mediano al basale (intervallo) log_{10} copie/mL	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Percentuale di soggetti con carica virale > 100.000 copie/mL	25,6	25,6
Conta mediana al basale delle cellule CD4+ (intervallo), cellule/mm^3	227,0 (2,0-1.374,0)	215,0 (1,0-1.497,0)
Percentuale di soggetti con conta delle cellule CD4+ ≤ 200 cellule/mm^3	44,4	44,9
Punteggio di sensibilità genotipica al basale[a]		
0	1%	< 1%
1	14%	15%
2	81%	83%
3	3%	2%

a I punteggi di sensibilità genotipica sono calcolati sommando i valori di suscettibilità al medicinale (1 = sensibile; 0 = suscettibilità ridotta) di tutti i medicinali del regime di base al basale.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 5: Esito virologico del trattamento randomizzato nello studio GS-US-183-0145 alle settimane 48 e 96 (analisi snapshot)[a]

	Settimana 48		Settimana 96	
	Elvitegravir + regime di base n = 351	**Raltegravir + regime di base n = 351**	**Elvitegravir + regime di base n = 351**	**Raltegravir + regime di base n = 351**
Successo virologico HIV-1 RNA < 50 copie/mL	60%	58%	52%	53%
Differenza di trattamento	2,2% (IC 95% = -5,0%; 9,3%)		-0,5% (IC 95% = -7,9%; 6,8%)	
Fallimento virologico[b]	33%	32%	36%	31%
Nessun dato virologico nella finestra della settimana 48 o della settimana 96	7%	11%	12%	16%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso[c]	2%	5%	3%	7%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL[d]	4%	5%	8%	9%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	1%	1%	1%	1%

a Finestra di osservazione della settimana 48 tra i giorni 309 e 364 (inclusi), finestra di osservazione della settimana 96 tra i giorni 645 e 700 (inclusi).

b Include i soggetti con ≥ 50 copie/mL nella finestra della settimana 48 o della settimana 96, i soggetti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia, i soggetti con carica virale ≥ 50 copie/mL al momento della modifica del regime di base, i soggetti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi (EA), decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano una carica virale ≥ 50 copie/mL.

c Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di un EA o decesso in qualsiasi momento dal giorno 1 alla finestra di osservazione se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.

d Include i soggetti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da EA, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, assenti al follow-up ecc.

Elvitegravir è stato non inferiore a raltegravir in termini di raggiungimento di HIV-1 RNA < 50 copie/mL.

Tra i soggetti con punteggio di sensibilità genotipica ≤ 1, il 76% del braccio di trattamento con elvitegravir e il 69% del braccio di trattamento con raltegravir presentava HIV-1 RNA < 50 copie/mL alla settimana 48. Tra i soggetti con punteggio di sensibilità genotipica > 1, il 57% del braccio di

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trattamento con elvitegravir e il 56% del braccio di trattamento con raltegravir presentava HIV-1 RNA < 50 copie/mL alla settimana 48.

Nello studio GS-US-183-0145, l'aumento medio dal basale della conta di cellule CD4+ alla settimana 96 è stato di 205 cellule/mm^3 nei pazienti trattati con elvitegravir e di 198 cellule/mm^3 nei pazienti trattati con raltegravir.

Nello studio GS-US-183-0145, all'analisi dei sottogruppi basati sull'inibitore della proteasi co-somministrato, le percentuali di successo virologico sono state simili per elvitegravir e raltegravir in ogni sottogruppo basato sull'inibitore della proteasi alle settimane 48 e 96 (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) (Tabella 6).

Tabella 6: Successo virologico in base all'inibitore della proteasi co-somministrato nello studio GS-US-183-0145 alla settimana 48 e alla settimana 96 (analisi snapshot)

			Elvitegravir *versus* raltegravir
HIV-1 RNA < 50 copie/mL, n/N (%)	**Elvitegravir (N = 351)**	**Raltegravir (N = 351)**	**Differenze di percentuale (IC 95%)[a]**
Successo virologico alla settimana 48			
Darunavir/ritonavir	126/202 (62,4%)	122/207 (58,9%)	3,4% (da -6,0% a 12,9%)
Lopinavir/ritonavir	39/68 (57,4%)	37/68 (54,4%)	2,9% (da -13,7% a 19,6%)
Atazanavir/ritonavir	34/61 (55,7%)	28/51 (54,9%)	0,8% (da -17,7% a 19,3%)
Fosamprenavir/ritonavir	8/14 (57,1%)	10/18 (55,6%)	1,6% (da -33,0% a 36,2%)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0%)	5/7 (71,4%)	-21,4% (da -73,6% a 30,7%)
Successo virologico alla settimana 96			
Darunavir/ritonavir	105/202 (52,0%)	112/207 (54,1%)	-2,1% (da -11,8% a 7,5%)
Lopinavir/ritonavir	36/68 (52,9%)	37/68 (54,4%)	-1,5% (da -18,2% a 15,3%)
Atazanavir/ritonavir	33/61 (54,1%)	23/51 (45,1%)	9,0% (da -9,5% a 27,5%)
Fosamprenavir/ritonavir	7/14 (50,0%)	11/18 (61,1%)	-11,1% (da -45,7% a 23,4%)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0%)	3/7 (42,9%)	7,1% (da -47,1% a 61,4%)

a Le differenze di percentuale e gli IC al 95% tra i gruppi di trattamento randomizzati sono basati sull'approssimazione normale.

Benché limitata dal numero esiguo di soggetti di sesso femminile nello studio GS-US-183-0145, l'analisi dei sottogruppi suddivisi in base al sesso ha evidenziato che le percentuali di successo virologico nei soggetti di sesso femminile alle settimane 48 e 96 (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) erano numericamente più basse nel braccio di trattamento con elvitegravir in confronto al braccio di trattamento con raltegravir. Le percentuali di successo virologico alla settimana 48 per elvitegravir e raltegravir sono state, rispettivamente, 47,5% (28/59) e 62,7% (42/67) (differenza: -12,3% [IC 95%: da -30,1% a 5,5%]) per i soggetti di sesso femminile e 62,3% (182/292) e 56,3% (160/284) (differenza: 5,3% [IC 95%: da -2,5% a 13,2%]), rispettivamente, per i soggetti di sesso maschile. Le percentuali di successo virologico alla settimana 96 per elvitegravir e raltegravir sono state, rispettivamente, 39,0% (23/59) e 52,2% (35/67) (differenza: -8,4% [IC 95%: da -26,1% a 9,2%]) per i soggetti di sesso femminile e 55,1% (161/292) e 53,2% (151/284) (differenza: 1,5% [IC 95%: da -6,5% a 9,6%]), rispettivamente, per i soggetti di sesso maschile.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con elvitegravir in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione orale di elvitegravir potenziato con ritonavir con il cibo in soggetti infetti da HIV-1, il picco di concentrazione plasmatica di elvitegravir è stato osservato 4 ore post-dose. La C_{max}, AUC_{tau}, e C_{trough} media allo stato stazionario (media ± DS) dopo dosi multiple di elvitegravir più un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (150 mg di elvitegravir con darunavir o fosamprenavir; 85 mg di elvitegravir con atazanavir or lopinavir) in soggetti infetti da HIV-1 sono state, rispettivamente, 1,4 ± 0,39 µg/mL, 18 ± 6,8 µg•h/mL e 0,38 ± 0,22 µg/mL per elvitegravir. La biodisponibilità orale assoluta non è stata determinata.

Rispetto al digiuno, la somministrazione di elvitegravir potenziato sotto forma di combinazione a dose fissa con 150 mg di elvitegravir/150 mg di cobicistat/200 mg di emtricitabina/245 mg di tenofovir disoproxil con un pasto leggero (circa 373 kcal, 20% lipidi) o ricco di grassi (circa 800 kcal, 50% lipidi) ha determinato un aumento dell'esposizione a elvitegravir C_{max} e AUC_{tau} di elvitegravir sono aumentate, rispettivamente, del 22% e 36% con un pasto leggero e del 56% e 91% con un pasto ricco di grassi.

Distribuzione
Elvitegravir è legato per il 98-99% alle proteine plasmatiche umane e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 1,0 ng/mL e 1,6 µg/mL. Il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è 1,37.

Biotrasformazione
Elvitegravir è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A (via principale) e tramite glucuronidazione mediata dagli enzimi UGT1A1/3 (via secondaria).

Tramite l'inibizione di CYP3A, ritonavir aumenta considerevolmente le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir. La somministrazione di ritonavir una volta al giorno (20-200 mg) aumenta l'esposizione di elvitegravir dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno e l'esposizione di elvitegravir raggiunge un plateau con circa 100 mg di ritonavir. Ulteriori aumenti della dose di ritonavir non aumentano maggiormente l'esposizione di elvitegravir. Vitekta è indicato esclusivamente in co-somministrazione con ritonavir come potenziatore.

L'esposizione media allo stato stazionario (AUC_{tau}) di elvitegravir non potenziato è ~ 20% più bassa dopo dosi multiple in confronto alla dose singola, il che depone per una modesta autoinduzione del suo metabolismo. Dopo potenziamento con ritonavir (100 mg) si osserva un'inibizione netta del metabolismo di elvitegravir con un aumento significativo dell'esposizione sistemica (AUC 20 volte più alta), concentrazioni di valle elevate ed emivita mediana di eliminazione prolungata (9,5 *versus* 3,5 ore).

Dopo somministrazione orale di una dose singola di [^{14}C]elvitegravir potenziato con ritonavir, elvitegravir è stata la specie predominante nel plasma, con il 94% e 61% circa della radioattività circolante, rispettivamente, a 32 e 48 ore. I metaboliti prodotti a seguito di idrossilazione aromatica e alifatica o glucuronidazione sono presenti in quantità molto modeste e non contribuiscono all'attività antivirale complessiva di elvitegravir.

Eliminazione
In seguito a somministrazione orale di [^{14}C]elvitegravir potenziato con ritonavir, il 94,8% della dose è stato recuperato nelle feci: questo dato è compatibile con l'eliminazione epatobiliare di elvitegravir; il 6,7% della dose somministrata è stato recuperato nelle urine sotto forma di metaboliti. L'emivita plasmatica terminale mediana di elvitegravir potenziato con ritonavir è circa 8,7-13,7 ore.

Linearità/Non linearità
Le esposizioni plasmatiche di elvitegravir sono non lineari e meno che proporzionali alla dose, verosimilmente a causa dell'assorbimento limitato dalla solubilità.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Anziani
La farmacocinetica di elvitegravir non è stata interamente determinata negli anziani (oltre i 65 anni).

Sesso
Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative al sesso per elvitegravir potenziato.

Etnia
Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'etnia per elvitegravir potenziato.

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di elvitegravir nei soggetti in età pediatrica non è stata stabilita.

Compromissione renale
Uno studio di farmacocinetica con elvitegravir potenziato è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con grave compromissione renale (clearance stimata della creatinina inferiore a 30 mL/min). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di elvitegravir tra i soggetti con grave compromissione renale e soggetti sani. Non è necessaria alcuna modifica della dose di Vitekta nei pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica
Elvitegravir è principalmente metabolizzato ed eliminato per via epatica. Uno studio di farmacocinetica con elvitegravir potenziato è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con moderata compromissione epatica (Child-Pugh classe B). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di elvitegravir tra i soggetti con moderata compromissione epatica e soggetti sani. Non è necessaria alcuna modifica della dose di Vitekta nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'effetto di una grave compromissione epatica (Child-Pugh classe C) sulla farmacocinetica di elvitegravir non è stato studiato.

Co-infezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C
Dati limitati ottenuti dalle analisi farmacocinetiche di popolazione (n = 56) indicano che la co-infezione con il virus dell'epatite B e/o C non ha effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a elvitegravir potenziato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Le dosi massime di elvitegravir valutate negli studi di tossicità dello sviluppo nel ratto e nel coniglio corrispondevano a esposizioni rispettivamente pari a circa 29 volte e 0,2 volte l'esposizione terapeutica nell'uomo.

Elvitegravir è risultato negativo in un test di mutagenesi su batteri *in vitro* (test di Ames) e negativo in un test del micronucleo di ratto *in vivo* a dosi massime di 2.000 mg/kg. In un test di aberrazione cromosomica *in vitro*, elvitegravir è stato negativo con attivazione metabolica; tuttavia, senza attivazione è stata osservata una risposta equivoca.

Gli studi di carcinogenesi a lungo termine con elvitegravir somministrato per via orale non hanno evidenziato alcun potenziale cancerogeno nel topo e nel ratto.

Il principio attivo elvitegravir persiste nell'ambiente.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Sodio laurilsolfato

Film di rivestimento
Lacca alluminio indaco carminio (E132)
Macrogol 3350 (E1521)
Polivinilalcool (parzialmente idrolizzato) (E1203)
Talco (E553B)
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con una chiusura a prova di bambino contenente 30 compresse rivestite con film.

Confezione: 1 flacone da 30 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/883/001

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vitekta 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di elvitegravir.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 10,9 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa verde a forma di triangolo, rivestita con film, di dimensioni di 10,9 mm x 10,5 mm, impressa da un lato con "GSI" e dall'altro lato con il numero "150".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

In co-somministrazione con un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir e con altri agenti antiretrovirali, Vitekta è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana-1 (HIV-1) in adulti infetti da HIV-1 senza mutazioni note associate a resistenza a elvitegravir (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV.

Posologia
Vitekta deve essere somministrato in associazione a un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir.

Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto dell'inibitore della proteasi potenziato con ritonavir co-somministrato.

La dose raccomandata di Vitekta è una compressa da 85 mg o una compressa da 150 mg per via orale una volta al giorno, da assumersi con un pasto. La scelta della dose di Vitekta dipende dall'inibitore della proteasi co-somministrato (vedere Tabella 1 e paragrafi 4.4 e 4.5). Per l'uso della compressa da 85 mg si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Vitekta compresse da 85 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Vitekta deve essere somministrato una volta al giorno nel modo seguente:
- contemporaneamente a un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir somministrato una volta al giorno
- oppure con la prima dose di un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir somministrato due volte al giorno.

Tabella 1: Regimi posologici consigliati

Dose di Vitekta	**Dose dell'inibitore della proteasi potenziato con ritonavir co-somministrato**
85 mg una volta al giorno	atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg una volta al giorno
	lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg due volte al giorno
150 mg una volta al giorno	darunavir 600 mg e ritonavir 100 mg due volte al giorno
	fosamprenavir 700 mg e ritonavir 100 mg due volte al giorno

Non esistono dati a favore dell'uso di Vitekta con frequenze di somministrazione o inibitori della proteasi HIV-1 diversi da quelli riportati nella Tabella 1.

Dimenticanza di una dose
Se il paziente dimentica una dose di Vitekta entro 18 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Vitekta al più presto, con il cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Vitekta per oltre 18 ore ed è quasi l'ora della dose successiva, non deve assumere la dose dimenticata e deve proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

Se il paziente vomita entro 1 ora dall'assunzione di Vitekta, deve assumere un'altra compressa.

Popolazioni speciali

Anziani
Non ci sono dati disponibili sui quali basarsi nel raccomandare una dose per pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Vitekta nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzione epatica
Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Vitekta nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Elvitegravir non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di elvitegravir nei bambini di età compresa tra 0 e meno di 18 anni di età non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Le compresse di Vitekta devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo (vedere paragrafo 5.2). La compressa rivestita con film non deve essere masticata o frantumata.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con i seguenti medicinali, a causa del rischio di perdita della risposta virologica con possibile sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.5):

- anticonvulsivi: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- antimicobatterici: rifampicina
- prodotti fitoterapici: erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze generali
Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

L'uso di Vitekta con inibitori della proteasi HIV-1 o frequenze di somministrazione diversi da quelli riportati nella Tabella 1 può dare origine a livelli plasmatici inadeguati o elevati di elvitegravir e/o dei medicinali co-somministrati.

Resistenza
Nella maggior parte dei casi, i virus resistenti a elvitegravir presentano una resistenza crociata all'inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi raltegravir (vedere paragrafo 5.1).

La barriera genetica per la comparsa di resistenza ad elvitegravir è relativamente bassa. Pertanto, quando possibile, Vitekta deve essere somministrato con un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir pienamente attivo e con un secondo agente antiretrovirale pienamente attivo per ridurre al minimo il rischio di fallimento virologico e sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

Co-somministrazione con altri medicinali
Elvitegravir è metabolizzato principalmente da CYP3A. La co-somministrazione di Vitekta con induttori potenti di CYP3A (comprendenti erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina) è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). La co-somministrazione di Vitekta con induttori moderati di CYP3A (comprendenti, ma non limitati a efavirenz e bosentan) non è consigliata (vedere paragrafo 4.5).

A causa dell'obbligo di co-somministrazione di Vitekta con un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir, il medico prescrittore deve consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto dell'inibitore della proteasi co-somministrato e di ritonavir in merito alla descrizione dei medicinali controindicati e ad altre interazioni farmacologiche significative in grado di indurre reazioni avverse potenzialmente fatali o perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza.

È stato dimostrato che atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir aumentano in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir (vedere paragrafo 4.5). Se utilizzato in associazione ad atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir, la dose di Vitekta deve essere ridotta da 150 mg una volta al giorno a 85 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Vitekta compresse da 85 mg.

Co-somministrazione di Vitekta con principi attivi correlati: Vitekta deve essere utilizzato in associazione a un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir. Vitekta non deve essere utilizzato insieme a un inibitore della proteasi potenziato con un altro agente terapeutico, perché non sono state stabilite raccomandazioni posologiche per tale associazione. Il potenziamento di elvitegravir con un agente terapeutico diverso da ritonavir può indurre concentrazioni plasmatiche subottimali di elvitegravir e/o dell'inibitore della proteasi, che possono dare origine a perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Vitekta non deve essere utilizzato in associazione a medicinali contenenti elvitegravir o potenziatori farmacocinetici diversi da ritonavir.

Contraccezione
Le pazienti in età fertile devono utilizzare un contraccettivo ormonale contenente almeno 30 µg di etinilestradiolo e contenente norgestimato come progestinico, oppure un metodo contraccettivo alternativo affidabile (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). La co-somministrazione di elvitegravir con contraccettivi orali contenenti progestinici diversi dal norgestimato non è stata studiata e deve, quindi, essere evitata.

Le pazienti che utilizzano estrogeni come terapia sostitutiva ormonale devono essere sottoposte a monitoraggio clinico per rilevare eventuali segni di un deficit di estrogeni (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni opportunistiche
I pazienti che ricevono Vitekta o qualsiasi altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicazioni dell'infezione da HIV, pertanto devono essere tenuti sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di pazienti con malattie associate all'HIV.

Pazienti con HIV co-infetti con virus dell'epatite B o C
I pazienti con epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

I medici devono fare riferimento alle attuali linee guida terapeutiche per il trattamento ottimale dell'infezione HIV in pazienti co-infetti con virus dell'epatite B (HBV).

Malattia epatica
Elvitegravir non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C). Non è richiesta una modifica della dose di Vitekta nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy*, CART) mostrano un aumento nella frequenza delle alterazioni della funzionalità epatica e devono essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta un peggioramento della patologia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'eventualità di interrompere o sospendere il trattamento.

Peso e parametri metabolici
Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Sindrome da riattivazione immunitaria
In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, quando necessario.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi
Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcool, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Eccipienti
Vitekta contiene lattosio. Di conseguenza, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Interazioni con induttori di CYP3A
Elvitegravir è metabolizzato principalmente da CYP3A (vedere paragrafo 5.2). Ci si attende che i medicinali che sono induttori potenti (che aumentano di oltre 5 volte la clearance del substrato) o moderati (che aumentano di 2-5 volte la clearance del substrato) di CYP3A riducano le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir.

Terapie concomitanti controindicate
La co-somministrazione di Vitekta con potenti induttori di CYP3A è controindicata, perché la riduzione attesa delle concentrazioni plasmatiche di elvitegravir può indurre perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza a elvitegravir (vedere paragrafo 4.3).

Terapie concomitanti non raccomandate
La co-somministrazione di Vitekta con induttori moderati di CYP3A (comprendenti, ma non limitati a efavirenz e bosentan) non è raccomandata, perché la riduzione attesa delle concentrazioni plasmatiche di elvitegravir può indurre perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza a elvitegravir (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni che rendono necessario un adattamento della dose di Vitekta
Elvitegravir è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A (via principale) e tramite glucuronidazione mediata dagli enzimi UGT1A1/3 (via secondaria). La co-somministrazione di Vitekta con potenti inibitori di UGT1A1/3 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir e rendere necessarie modifiche della dose. Per esempio, è stato dimostrato che atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir (potenti inibitori di UGT1A1/3) aumentano in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir (vedere Tabella 2). Quindi, se utilizzato in associazione ad atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir, la dose di Vitekta deve essere ridotta da 150 mg una volta al giorno a 85 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Vitekta compresse da 85 mg.

Altre interazioni
Elvitegravir è un modico induttore e può eventualmente indurre CYP2C9 e/o gli enzimi UGT inducibili. In quanto tale, elvitegravir può ridurre la concentrazione plasmatica dei substrati di CYP2C9 (come warfarin) o UGT (come etinil estradiolo). Inoltre, gli studi *in vitro* hanno evidenziato che elvitegravir è un debole o modico induttore degli enzimi CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A. Eventualmente, elvitegravir potrebbe anche essere un debole o modico induttore degli enzimi CYP2B6 e CYP2C8, perché questi sono regolati in modo simile a CYP2C9 e CYP3A. Tuttavia, i dati clinici hanno evidenziato che non vi sono variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione del

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

metadone (che è metabolizzato principalmente da CYP2B6 e CYP2C19) dopo co-somministrazione con elvitegravir potenziato in confronto alla somministrazione del solo metadone (vedere Tabella 2).

Elvitegravir è un substrato di OATP1B1 e OATP1B3 e un inibitore di OATP1B3 *in vitro*. L'importanza di tali interazioni *in vivo* non è chiara.

Le interazioni tra elvitegravir e i medicinali eventualmente somministrati congiuntamente sono riportate nella seguente Tabella 2 (l'aumento è indicato come "↑", la diminuzione come "↓", nessuna variazione come "↔"). Queste interazioni si basano su studi d'interazione farmacologica o sulle previsioni basate sull'entità attesa dell'interazione e sul rischio di eventi avversi gravi o di perdita dell'effetto terapeutico.

Quando le interazioni sono state studiate, l'effetto di Vitekta è stato determinato confrontando la farmacocinetica di elvitegravir potenziato (utilizzando ritonavir oppure cobicistat come potenziatore farmacocinetico) in assenza e in presenza del medicinale somministrato congiuntamente. Non sono state studiate interazioni con elvitegravir non potenziato. Salvo diversamente indicato nella Tabella 2, la dose di elvitegravir potenziato o del medicinale somministrato congiuntamente era identica sia in caso di monoterapia, sia in caso di associazione. I parametri farmacocinetici degli inibitori della proteasi riportati nella Tabella 2 sono stati determinati in presenza di ritonavir.

Benché le interazioni reali o previste tra un medicinale ed elvitegravir possano essere assenti, possono esservi interazioni tra un medicinale e ritonavir e/o l'inibitore della proteasi co-somministrato con elvitegravir. Il medico prescrittore deve sempre fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di ritonavir o dell'inibitore della proteasi.

Tabella 2: Interazioni tra elvitegravir e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	**Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir**
ANTIRETROVIRALI		
Inibitori della proteasi HIV		
Atazanavir (300 mg una volta al giorno) Elvitegravir (200 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	È stato dimostrato che atazanavir/ritonavir aumentano in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir. Elvitegravir: AUC: ↑ 100% C_{max}: ↑ 85% C_{min}: ↑ 188% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 35%	In caso di associazione con atazanavir, la dose di Vitekta deve ammontare a 85 mg una volta al giorno. In caso di associazione con Vitekta, la dose raccomandata di atazanavir è di 300 mg con 100 mg di ritonavir una volta al giorno. Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni di dosaggio per la co-somministrazione con dosi diverse di atazanavir (vedere paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
Atazanavir (300 mg una volta al giorno) Elvitegravir (85 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↑ 38%* Atazanavir: AUC: ↔** C_{max}: ↔** C_{min}: ↔** *in confronto a elvitegravir/ritonavir 150/100 mg una volta al giorno. **in confronto ad atazanavir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno.	
Darunavir (600 mg due volte al giorno) Elvitegravir (125 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg due volte al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 17%	In caso di associazione con darunavir, la dose di Vitekta deve ammontare a 150 mg una volta al giorno. Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni di dosaggio per la co-somministrazione con dosi diverse di darunavir (vedere paragrafo 4.2).
Fosamprenavir (700 mg due volte al giorno) Elvitegravir (125 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg due volte al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Fosamprenavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	In caso di associazione con fosamprenavir, la dose di Vitekta deve ammontare a 150 mg una volta al giorno. Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni di dosaggio per la co-somministrazione con dosi diverse di fosamprenavir (vedere paragrafo 4.2).
Lopinavir/ritonavir (400/100 mg due volte al giorno) Elvitegravir (125 mg una volta al giorno)	È stato dimostrato che lopinavir/ritonavir aumentano in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir. Elvitegravir: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 52% C_{min}: ↑ 138% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8%	In caso di associazione con lopinavir/ritonavir, la dose di Vitekta deve ammontare a 85 mg una volta al giorno. Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni di dosaggio per la co-somministrazione con dosi diverse di lopinavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
Tipranavir (500 mg due volte al giorno) Elvitegravir (200 mg una volta al giorno) Ritonavir (200 mg due volte al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tipranavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 11%	Per insufficienza di dati clinici, l'associazione di elvitegravir con tipranavir non è consigliata (vedere paragrafo 4.2).
NRTI		
Didanosina (400 mg una volta al giorno) Elvitegravir (200 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Didanosina: AUC: ↓ 14% C_{max}: ↓ 16%	Essendo somministrata a stomaco vuoto, la didanosina deve essere somministrata almeno un'ora prima o due ore dopo Vitekta (che viene somministrato con un pasto). Si consiglia il monitoraggio clinico.
Zidovudina (300 mg due volte al giorno) Elvitegravir (200 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Zidovudina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con zidovudina.
Stavudina (40 mg una volta al giorno) Elvitegravir (200 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Stavudina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con stavudina.
Abacavir (600 mg una volta al giorno) Elvitegravir (200 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Abacavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con abacavir.
Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg una volta al giorno) Emtricitabina (200 mg una volta al giorno) Elvitegravir (50 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con tenofovir disoproxil fumarato o con emtricitabina.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
NNRTI		
Efavirenz	Interazione non studiata con elvitegravir. Ci si attende che la co-somministrazione di efavirenz ed elvitegravir riduca le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza.	La co-somministrazione non è consigliata (vedere paragrafo 4.4).
Etravirina (200 mg due volte al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Etravirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con etravirina.
Nevirapina	Interazione non studiata con elvitegravir. Ci si attende che la co-somministrazione di nevirapina ed elvitegravir riduca le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza.	La co-somministrazione non è consigliata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina	Interazione non studiata con elvitegravir.	Non ci si attendono alterazioni delle concentrazioni plasmatiche di elvitegravir in caso di co-somministrazione di elvitegravir e rilpivirina e quindi non è necessario alcun aggiustamento della dose di Vitekta.
Antagonisti CCR5		
Maraviroc (150 mg due volte al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Maraviroc:[§] AUC: ↑ 186% C_{max}: ↑ 115% C_{min}: ↑ 323%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con maraviroc. [§]A causa dell'inibizione di CYP3A da parte di ritonavir, l'esposizione di maraviroc è aumentata in misura significativa.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
ANTIACIDI		
Sospensione di antiacidi contenenti magnesio/alluminio (20 mL singola dose) Elvitegravir (50 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir (sospensione di antiacidi ± 4 ore dalla somministrazione di elvitegravir): AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Elvitegravir (somministrazione contemporanea agli antiacidi): AUC: ↓ 45% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 41%	Le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir si riducono con gli antiacidi a causa della formazione locale di complessi nel tratto gastrointestinale e non a causa di alterazioni del pH gastrico. Si raccomanda un intervallo di almeno 4 ore tra la somministrazione di Vitekta e degli antiacidi.
INTEGRATORI ALIMENTARI		
Integratori multivitaminici	Interazione non studiata con elvitegravir.	Poiché non è possibile escludere l'effetto della formazione di complessi cationici di elvitegravir quando viene somministrato insieme a integratori multivitaminici, è consigliabile somministrare Vitekta e gli integratori multivitaminici a distanza di almeno 4 ore l'uno dall'altro.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone (80-120 mg una volta al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Metadone: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con metadone.
Buprenorfina/naloxone (da 16/4 mg a 24/6 mg al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C_{max}: ↑ 12% C_{min}: ↑ 66% Naloxone: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con buprenorfina/naloxone.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
ANTI-INFETTIVI		
Antimicotici		
Ketoconazolo (200 mg due volte al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 67% ↑ Ketoconazolo[§]	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con ketoconazolo. [§]A causa dell'inibizione di CYP3A da parte di ritonavir, l'esposizione di ketoconazolo è aumentata.
Antimicobatterici		
Rifabutina (150 mg ogni due giorni) Elvitegravir (300 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔[*] C_{max}: ↔[*] C_{min}: ↔[*] Rifabutina: AUC: ↔[**] C_{max}: ↔[**] C_{min}: ↔[**]	La co-somministrazione di Vitekta e rifabutina non è consigliata. Se l'associazione è necessaria, la dose raccomandata di rifabutina è 150 mg 3 volte alla settimana a giorni fissi (ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì).
	25-O-desacetil-rifabutina:[§] AUC: ↑ 851%[**] C_{max}: ↑ 440%[**] C_{min}: ↑ 1.836%[**] [*]in confronto a elvitegravir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno. [**]in confronto a rifabutina 300 mg una volta al giorno. L'attività antimicobatterica totale è stata aumentata del 50%.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Vitekta in caso di co-somministrazione con una dose ridotta di rifabutina. Non è stata studiata un'ulteriore riduzione della dose di rifabutina. Si ricordi che una dose di 150 mg due volte alla settimana potrebbe non indurre un'esposizione ottimale a rifabutina, con conseguente rischio di resistenza a rifamicina e fallimento della terapia. [§]A causa dell'inibizione di CYP3A da parte di ritonavir, l'esposizione di 25-O-desacetil-rifabutina è aumentata.
ANTICOAGULANTI		
Warfarin	Interazione non studiata con elvitegravir. Le concentrazioni di warfarin possono essere modificate in caso di co-somministrazione con elvitegravir.	Si consiglia il monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR) durante la co-somministrazione con Vitekta. Il monitoraggio dell'INR deve proseguire nelle prime settimane successive al termine del trattamento con Vitekta.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
ANTAGONISTI DEI RECETTORI H_2		
Famotidina (40 mg una volta al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con famotidina.
INIBITORI DELLA HMG Co-A REDUTTASI		
Rosuvastatina (10 mg singola dose) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C_{max}: ↑ 89% C_{min}: ↑ 43%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con rosuvastatina.
Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina	Interazione non studiata con elvitegravir. Non ci si attendono variazioni delle concentrazioni plasmatiche dei substrati di OATP in caso di co-somministrazione di elvitegravir. Non ci si attendono variazioni delle concentrazioni plasmatiche di elvitegravir in caso di co-somministrazione di substrati/inibitori di OATP.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina o pravastatina.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Norgestimato (0,180/0,215 mg una volta al giorno) Etinilestradiolo (0,025 mg una volta al giorno) Elvitegravir (150 mg una volta al giorno) Cobicistat (150 mg una volta al giorno)[1]	Norgestimato: AUC: ↑ 126% C_{max}: ↑ 108% C_{min}: ↑ 167% Etinilestradiolo: AUC: ↓ 25% C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 44% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Si usi cautela in caso di co-somministrazione di Vitekta con un contraccettivo ormonale. Il contraccettivo ormonale deve contenere almeno 30 µg di etinilestradiolo e norgestimato come progestinico, oppure i pazienti devono utilizzare un metodo contraccettivo alternativo affidabile (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Non sono noti gli effetti a lungo termine di un aumento consistente dell'esposizione al progesterone. La co-somministrazione di elvitegravir con contraccettivi orali contenenti progestinici diversi dal norgestimato non è stata studiata e deve quindi essere evitata.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con elvitegravir potenziato con ritonavir
INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA		
Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) Elvitegravir (50 mg una volta al giorno) Ritonavir (100 mg una volta al giorno)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione di Vitekta con omeprazolo.

[1] Questo studio è stato condotto con le compresse di combinazione a dose fissa di elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne
L'uso di Vitekta deve essere accompagnato dall'uso di contraccettivi efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gravidanza
I dati clinici relativi all'uso di elvitegravir in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva da parte di elvitegravir. Tuttavia, le esposizioni massime valutate nel coniglio non erano in eccesso rispetto a quelle ottenute in ambito terapeutico (vedere paragrafo 5.3).

Vitekta non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con elvitegravir.

Allattamento
Non è noto se elvitegravir/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in ratti hanno mostrato l'escrezione di elvitegravir nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, Vitekta non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Per evitare la trasmissione del virus HIV al neonato, si raccomanda che le donne infette da HIV non allattino i propri neonati, in nessuna circostanza.

Fertilità
Non sono disponibili dati sull'effetto di elvitegravir sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di elvitegravir sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di elvitegravir sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
La valutazione delle reazioni avverse è basata sui dati di uno studio clinico controllato (GS-US-183-0145), nel quale 712 adulti infetti da HIV-1 e pretrattati con antiretrovirali hanno ricevuto elvitegravir (n = 354) o raltegravir (n = 358), entrambi somministrati con un regime terapeutico di base comprendente un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir pienamente attivo e altri antiretrovirali. Di questi 712 pazienti, 543 (269 elvitegravir e 274 raltegravir) e 439

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(224 elvitegravir e 215 raltegravir) sono stati sottoposti a trattamento, rispettivamente, per almeno 48 e 96 settimane.

Le reazioni avverse a elvitegravir più frequentemente riportate sono state diarrea (7,1%) e nausea (4,0%) (vedere Tabella 3).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
Le reazioni avverse a elvitegravir osservate negli studi clinici sono di seguito elencate nella Tabella 3, suddivise per classificazione per organi e sistemi e secondo la frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: comune (≥ 1/100, < 1/10) o non comune (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabella 3: Tabella di sintesi delle reazioni avverse a elvitegravir sulla base dell'esperienza di 96 settimane dello studio clinico GS-US-183-0145

Frequenza	Reazione avversa
Disturbi psichiatrici:	
Non comune	idea suicida e tentativo di suicidio (in pazienti con precedenti di depressione o malattia psichiatrica), depressione, insonnia
Patologie del sistema nervoso:	
Comune	cefalea
Non comune	capogiro, parestesia, sonnolenza, disgeusia
Patologie gastrointestinali:	
Comune	dolore addominale, diarrea, vomito, nausea
Non comune	dispepsia, distensione addominale, flatulenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	
Comune	eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	
Comune	affaticamento

Descrizione di alcune reazioni avverse

Parametri metabolici
Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria
In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi
Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Diarrea
Nello studio GS-US-183-0145, la diarrea è stata segnalata come reazione avversa nel 7,1% dei soggetti dello studio trattati con elvitegravir e nel 5,3% dei soggetti trattati con raltegravir. In questi soggetti, la diarrea è stata di entità da lieve a moderata e non ha portato all'interruzione del medicinale sperimentale.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati per i bambini di età inferiore a 18 anni. Vitekta non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità. Il trattamento del sovradosaggio di elvitegravir consiste in misure generali di supporto comprendenti il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente.

Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio di elvitegravir. Essendo altamente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che elvitegravir venga rimosso in misura significativa con l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, altri antivirali, codice ATC: J05AX11

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici
Elvitegravir è un inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi dell'HIV-1 (*integrase strand transfer inhibitor,* INSTI). L'integrasi è un enzima codificato dall'HIV-1 necessario per la replicazione virale. L'inibizione dell'integrasi previene l'integrazione del DNA dell'HIV-1 nel DNA genomico dell'ospite, bloccando la formazione del provirus HIV-1 e la propagazione dell'infezione virale. Elvitegravir non inibisce le topoisomerasi umane I e II.

Attività antivirale *in vitro*
L'attività antivirale di elvitegravir nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in cellule linfoblastoidi, in monociti/macrofagi e in linfociti del sangue periferico e i valori di concentrazione efficace al 50% (CE_{50}) sono stati compresi nell'intervallo 0,02-1,7 nM. Elvitegravir ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei clade A, B, C, D, E, F, G e O di HIV-1 (valori di CE_{50} compresi tra 0,1 e 1,3 nM) e ha mostrato attività nei confronti di HIV-2 (CE_{50} di 0,53 nM). Per l'attività antivirale *in vitro* di elvitegravir quando associato ad antiretrovirali delle classi degli inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (*nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor*, NRTI), degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor,* NNRTI), degli inibitori della proteasi (*protease inhibitor*, PI), degli inibitori dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi, degli inibitori della fusione o degli antagonisti del co-recettore CCR5 non è stato evidenziato alcun antagonismo.

Elvitegravir non ha inibito la replicazione di HBV o HCV *in vitro*.

Resistenza
In colture cellulari
Isolati di HIV-1 con suscettibilità ridotta a elvitegravir sono stati selezionati in colture cellulari. La resistenza fenotipica a elvitegravir è stata più comunemente associata alle sostituzioni primarie dell'integrasi T66I, E92Q e Q148R. Le altre sostituzioni dell'integrasi, osservate nella selezione di colture cellulari, hanno incluso H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q e R263K.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Resistenza crociata
I virus resistenti a elvitegravir mostrano una resistenza crociata di vario grado all'inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi raltegravir, a seconda del tipo e del numero di sostituzioni. I virus che esprimono le sostituzioni T66I/A mantengono la suscettibilità a raltegravir, mentre la maggior parte delle altre sostituzioni associate a elvitegravir è associata a una ridotta suscettibilità a raltegravir. Con l'eccezione di Y143C/R/H, gli HIV-1 con le sostituzioni primarie associate a raltegravir T66K, Q148H/K/R o N155H nell'integrasi sono associati a una ridotta suscettibilità a elvitegravir.

In pazienti pretrattati
In un'analisi fino alla settimana 96 degli isolati HIV-1 ottenuti dai soggetti dello studio GS-US-183-0145 nei quali il trattamento è fallito, lo sviluppo di una o più sostituzioni primarie associate a resistenza a elvitegravir è stato osservato in 23 su 86 soggetti con dati genotipici valutabili di coppie di isolati al basale e dopo fallimento del trattamento con elvitegravir (23/351 soggetti trattati con elvitegravir, 6,6%). Percentuali simili di sviluppo di resistenza a raltegravir sono state osservate negli HIV-1 ottenuti dai soggetti trattati con raltegravir (26/351 soggetti trattati con raltegravir, 7,4%). Le sostituzioni più comuni negli isolati HIV-1 ottenuti da soggetti trattati con elvitegravir sono state T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) e N155H (n = 5) nell'integrasi. All'analisi fenotipica degli isolati HIV-1 con sostituzioni associate a resistenza ottenuti dai soggetti trattati con elvitegravir, 14/20 (70%) presentavano una suscettibilità ridotta a elvitegravir e 12/20 (60%) presentavano una ridotta suscettibilità a raltegravir.

Esperienza clinica
In pazienti infetti da HIV-1 pretrattati
L'efficacia di elvitegravir è basata principalmente sull'analisi dei dati a 96 settimane dello studio randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo GS-US-183-0145 in pazienti infetti da HIV-1 pretrattati (n = 702).

Nello studio GS-US-183-0145, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere elvitegravir (150 mg o 85 mg) una volta al giorno oppure raltegravir 400 mg due volte al giorno, entrambi somministrati con un regime di base contenente un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir pienamente attivo (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir o tipranavir) e un secondo agente terapeutico. Il regime di base è stato determinato dallo sperimentatore in base alle analisi di resistenza genotipica/fenotipica e al trattamento antiretrovirale precedente. La randomizzazione è stata stratificata in base allo screening del livello di HIV-1 RNA (≤ 100.000 copie/mL o > 100.000 copie/mL) e alla classe del secondo agente terapeutico (NRTI o altro). La percentuale di risposta virologica è stata determinata in entrambi i bracci di trattamento. La risposta virologica è stata definita come il raggiungimento di una carica virale non rilevabile (HIV-1 RNA < 50 copie/mL).

Le caratteristiche al basale e gli esiti del trattamento alla settimana 96 per lo studio GS-US-183-0145 sono riportati, rispettivamente, nelle tabelle 4 e 5.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4: Caratteristiche demografiche e di malattia al basale dei soggetti adulti infetti da HIV-1, pretrattati con antiretrovirali, nello studio GS-US-183-0145

	Elvitegravir + regime di base n = 351	**Raltegravir + regime di base n = 351**
Caratteristiche demografiche		
Età mediana, anni (min-max)	44 (20-78)	45 (19-74)
Sesso		
Maschile	83,2%	80,9%
Femminile	16,8%	19,1%
Etnia		
Bianchi	60,1%	64,4%
Americani neri/africani	35,6%	32,2%
Asiatici	2,6%	1,4%
Altro	1,7%	2,0%
Caratteristiche della malattia al basale		
HIV-1 RNA plasmatico mediano al basale (intervallo) log_{10} copie/mL	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Percentuale di soggetti con carica virale > 100.000 copie/mL	25,6	25,6
Conta mediana al basale delle cellule CD4+ (intervallo), cellule/mm^3	227,0 (2,0-1.374,0)	215,0 (1,0-1.497,0)
Percentuale di soggetti con conta delle cellule CD4+ ≤ 200 cellule/mm^3	44,4	44,9
Punteggio di sensibilità genotipica al basale[a]		
0	1%	< 1%
1	14%	15%
2	81%	83%
3	3%	2%

a I punteggi di sensibilità genotipica sono calcolati sommando i valori di suscettibilità al medicinale (1 = sensibile; 0 = suscettibilità ridotta) di tutti i medicinali del regime di base al basale.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 5: Esito virologico del trattamento randomizzato nello studio GS-US-183-0145 alle settimane 48 e 96 (analisi snapshot)[a]

	Settimana 48		Settimana 96	
	Elvitegravir + regime di base n = 351	**Raltegravir + regime di base n = 351**	**Elvitegravir + regime di base n = 351**	**Raltegravir + regime di base n = 351**
Successo virologico HIV-1 RNA < 50 copie/mL	60%	58%	52%	53%
Differenza di trattamento	2,2% (IC 95% = -5,0%; 9,3%)		-0,5% (IC 95% = -7,9%; 6,8%)	
Fallimento virologico[b]	33%	32%	36%	31%
Nessun dato virologico nella finestra della settimana 48 o della settimana 96	7%	11%	12%	16%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso[c]	2%	5%	3%	7%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL[d]	4%	5%	8%	9%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	1%	1%	1%	1%

a Finestra di osservazione della settimana 48 tra i giorni 309 e 364 (inclusi), finestra di osservazione della settimana 96 tra i giorni 645 e 700 (inclusi).

b Include i soggetti con ≥ 50 copie/mL nella finestra della settimana 48 o della settimana 96, i soggetti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia, i soggetti con carica virale ≥ 50 copie/mL al momento della modifica del regime di base, i soggetti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi (EA), decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano una carica virale ≥ 50 copie/mL.

c Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di un EA o decesso in qualsiasi momento dal giorno 1 alla finestra di osservazione se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.

d Include i soggetti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da EA, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, assenti al follow-up ecc.

Elvitegravir è stato non inferiore a raltegravir in termini di raggiungimento di HIV-1 RNA < 50 copie/mL.

Tra i soggetti con punteggio di sensibilità genotipica ≤ 1, il 76% del braccio di trattamento con elvitegravir e il 69% del braccio di trattamento con raltegravir presentava HIV-1 RNA < 50 copie/mL alla settimana 48. Tra i soggetti con punteggio di sensibilità genotipica > 1, il 57% del braccio di

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trattamento con elvitegravir e il 56% del braccio di trattamento con raltegravir presentava HIV-1 RNA < 50 copie/mL alla settimana 48.

Nello studio GS-US-183-0145, l'aumento medio dal basale della conta di cellule CD4+ alla settimana 96 è stato di 205 cellule/mm^3 nei pazienti trattati con elvitegravir e di 198 cellule/mm^3 nei pazienti trattati con raltegravir.

Nello studio GS-US-183-0145, all'analisi dei sottogruppi basati sull'inibitore della proteasi co-somministrato, le percentuali di successo virologico sono state simili per elvitegravir e raltegravir in ogni sottogruppo basato sull'inibitore della proteasi alle settimane 48 e 96 (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) (Tabella 6).

Tabella 6: Successo virologico in base all'inibitore della proteasi co-somministrato nello studio GS-US-183-0145 alla settimana 48 e alla settimana 96 (analisi snapshot)

			Elvitegravir *versus* raltegravir
HIV-1 RNA < 50 copie/mL, n/N (%)	**Elvitegravir (N = 351)**	**Raltegravir (N = 351)**	**Differenze di percentuale (IC 95%)[a]**
Successo virologico alla settimana 48			
Darunavir/ritonavir	126/202 (62,4%)	122/207 (58,9%)	3,4% (da -6,0% a 12,9%)
Lopinavir/ritonavir	39/68 (57,4%)	37/68 (54,4%)	2,9% (da -13,7% a 19,6%)
Atazanavir/ritonavir	34/61 (55,7%)	28/51 (54,9%)	0,8% (da -17,7% a 19,3%)
Fosamprenavir/ritonavir	8/14 (57,1%)	10/18 (55,6%)	1,6% (da -33,0% a 36,2%)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0%)	5/7 (71,4%)	-21,4% (da -73,6% a 30,7%)
Successo virologico alla settimana 96			
Darunavir/ritonavir	105/202 (52,0%)	112/207 (54,1%)	-2,1% (da -11,8% a 7,5%)
Lopinavir/ritonavir	36/68 (52,9%)	37/68 (54,4%)	-1,5% (da -18,2% a 15,3%)
Atazanavir/ritonavir	33/61 (54,1%)	23/51 (45,1%)	9,0% (da -9,5% a 27,5%)
Fosamprenavir/ritonavir	7/14 (50,0%)	11/18 (61,1%)	-11,1% (da -45,7% a 23,4%)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0%)	3/7 (42,9%)	7,1% (da -47,1% a 61,4%)

a Le differenze di percentuale e gli IC al 95% tra i gruppi di trattamento randomizzati sono basati sull'approssimazione normale.

Benché limitata dal numero esiguo di soggetti di sesso femminile nello studio GS-US-183-0145, l'analisi dei sottogruppi suddivisi in base al sesso ha evidenziato che le percentuali di successo virologico nei soggetti di sesso femminile alle settimane 48 e 96 (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) erano numericamente più basse nel braccio di trattamento con elvitegravir in confronto al braccio di trattamento con raltegravir. Le percentuali di successo virologico alla settimana 48 per elvitegravir e raltegravir sono state, rispettivamente, 47,5% (28/59) e 62,7% (42/67) (differenza: -12,3% [IC 95%: da -30,1% a 5,5%]) per i soggetti di sesso femminile e 62,3% (182/292) e 56,3% (160/284) (differenza: 5,3% [IC 95%: da -2,5% a 13,2%]), rispettivamente, per i soggetti di sesso maschile. Le percentuali di successo virologico alla settimana 96 per elvitegravir e raltegravir sono state, rispettivamente, 39,0% (23/59) e 52,2% (35/67) (differenza: -8,4% [IC 95%: da -26,1% a 9,2%]) per i soggetti di sesso femminile e 55,1% (161/292) e 53,2% (151/284) (differenza: 1,5% [IC 95%: da -6,5% a 9,6%]), rispettivamente, per i soggetti di sesso maschile.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con elvitegravir in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione orale di elvitegravir potenziato con ritonavir con il cibo in soggetti infetti da HIV-1, il picco di concentrazione plasmatica di elvitegravir è stato osservato 4 ore post-dose. La C_{max}, AUC_{tau}, e C_{trough} media allo stato stazionario (media ± DS) dopo dosi multiple di elvitegravir più un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (150 mg di elvitegravir con darunavir o fosamprenavir; 85 mg di elvitegravir con atazanavir or lopinavir) in soggetti infetti da HIV-1 sono state, rispettivamente, 1,4 ± 0,39 µg/mL, 18 ± 6,8 µg•h/mL e 0,38 ± 0,22 µg/mL per elvitegravir. La biodisponibilità orale assoluta non è stata determinata.

Rispetto al digiuno, la somministrazione di elvitegravir potenziato sotto forma di combinazione a dose fissa con 150 mg di elvitegravir/150 mg di cobicistat/200 mg di emtricitabina/245 mg di tenofovir disoproxil con un pasto leggero (circa 373 kcal, 20% lipidi) o ricco di grassi (circa 800 kcal, 50% lipidi) ha determinato un aumento dell'esposizione a elvitegravir C_{max} e AUC_{tau} di elvitegravir sono aumentate, rispettivamente, del 22% e 36% con un pasto leggero e del 56% e 91% con un pasto ricco di grassi.

Distribuzione
Elvitegravir è legato per il 98-99% alle proteine plasmatiche umane e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 1,0 ng/mL e 1,6 µg/mL. Il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è 1,37.

Biotrasformazione
Elvitegravir è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A (via principale) e tramite glucuronidazione mediata dagli enzimi UGT1A1/3 (via secondaria).

Tramite l'inibizione di CYP3A, ritonavir aumenta considerevolmente le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir. La somministrazione di ritonavir una volta al giorno (20-200 mg) aumenta l'esposizione di elvitegravir dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno e l'esposizione di elvitegravir raggiunge un plateau con circa 100 mg di ritonavir. Ulteriori aumenti della dose di ritonavir non aumentano maggiormente l'esposizione di elvitegravir. Vitekta è indicato esclusivamente in co-somministrazione con ritonavir come potenziatore.

L'esposizione media allo stato stazionario (AUC_{tau}) di elvitegravir non potenziato è ~ 20% più bassa dopo dosi multiple in confronto alla dose singola, il che depone per una modesta autoinduzione del suo metabolismo. Dopo potenziamento con ritonavir (100 mg) si osserva un'inibizione netta del metabolismo di elvitegravir con un aumento significativo dell'esposizione sistemica (AUC 20 volte più alta), concentrazioni di valle elevate ed emivita mediana di eliminazione prolungata (9,5 *versus* 3,5 ore).

Dopo somministrazione orale di una dose singola di [^{14}C]elvitegravir potenziato con ritonavir, elvitegravir è stata la specie predominante nel plasma, con il 94% e 61% circa della radioattività circolante, rispettivamente, a 32 e 48 ore. I metaboliti prodotti a seguito di idrossilazione aromatica e alifatica o glucuronidazione sono presenti in quantità molto modeste e non contribuiscono all'attività antivirale complessiva di elvitegravir.

Eliminazione
In seguito a somministrazione orale di [^{14}C]elvitegravir potenziato con ritonavir, il 94,8% della dose è stato recuperato nelle feci: questo dato è compatibile con l'eliminazione epatobiliare di elvitegravir; il 6,7% della dose somministrata è stato recuperato nelle urine sotto forma di metaboliti. L'emivita plasmatica terminale mediana di elvitegravir potenziato con ritonavir è circa 8,7-13,7 ore.

Linearità/Non linearità
Le esposizioni plasmatiche di elvitegravir sono non lineari e meno che proporzionali alla dose, verosimilmente a causa dell'assorbimento limitato dalla solubilità.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Anziani
La farmacocinetica di elvitegravir non è stata interamente determinata negli anziani (oltre i 65 anni).

Sesso
Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative al sesso per elvitegravir potenziato.

Etnia
Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'etnia per elvitegravir potenziato.

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di elvitegravir nei soggetti in età pediatrica non è stata stabilita.

Compromissione renale
Uno studio di farmacocinetica con elvitegravir potenziato è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con grave compromissione renale (clearance stimata della creatinina inferiore a 30 mL/min). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di elvitegravir tra i soggetti con grave compromissione renale e soggetti sani. Non è necessaria alcuna modifica della dose di Vitekta nei pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica
Elvitegravir è principalmente metabolizzato ed eliminato per via epatica. Uno studio di farmacocinetica con elvitegravir potenziato è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con moderata compromissione epatica (Child-Pugh classe B). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di elvitegravir tra i soggetti con moderata compromissione epatica e soggetti sani. Non è necessaria alcuna modifica della dose di Vitekta nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'effetto di una grave compromissione epatica (Child-Pugh classe C) sulla farmacocinetica di elvitegravir non è stato studiato.

Co-infezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C
Dati limitati ottenuti dalle analisi farmacocinetiche di popolazione (n = 56) indicano che la co-infezione con il virus dell'epatite B e/o C non ha effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a elvitegravir potenziato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Le dosi massime di elvitegravir valutate negli studi di tossicità dello sviluppo nel ratto e nel coniglio corrispondevano a esposizioni rispettivamente pari a circa 29 volte e 0,2 volte l'esposizione terapeutica nell'uomo.

Elvitegravir è risultato negativo in un test di mutagenesi su batteri *in vitro* (test di Ames) e negativo in un test del micronucleo di ratto *in vivo* a dosi massime di 2.000 mg/kg. In un test di aberrazione cromosomica *in vitro*, elvitegravir è stato negativo con attivazione metabolica; tuttavia, senza attivazione è stata osservata una risposta equivoca.

Gli studi di carcinogenesi a lungo termine con elvitegravir somministrato per via orale non hanno evidenziato alcun potenziale cancerogeno nel topo e nel ratto.

Il principio attivo elvitegravir persiste nell'ambiente.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Sodio laurilsolfato

Film di rivestimento
Lacca alluminio indaco carminio (E132)
Macrogol 3350 (E1521)
Polivinilalcool (parzialmente idrolizzato) (E1203)
Talco (E553B)
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con una chiusura a prova di bambino contenente 30 compresse rivestite con film.

Confezione: 1 flacone da 30 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/883/002

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).