

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ISENTRESS 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține raltegravir 400 mg (sub formă de sare de potasiu).

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 26,06 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat cu formă ovală, de culoare roz, marcat cu „227” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ISENTRESS este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) (vezi pct. 4.2, 4.4, 5.1 și 5.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

ISENTRESS trebuie utilizat în asociere cu alte tratamente antiretrovirale (TAR) active (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Adulți

Doza recomandată este de 400 mg (un comprimat) de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Doza recomandată pentru pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 25 kg, este 400 mg (un comprimat) de două ori pe zi. În cazul în care comprimatul nu poate fi înghițit, luați în considerare comprimatul masticabil.

Sunt disponibile forme farmaceutice și concentrații suplimentare:

ISENTRESS este disponibil și sub formă de comprimate masticabile și sub formă de granule pentru suspensie orală. Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați RCP-ul pentru comprimatul masticabil și granulele pentru suspensie orală.

Siguranța și eficacitatea raltegravir la nou-născuții prematuri (<37 săptămâni de gestație) și la nou-născuții cu greutate corporală scăzută la naștere (<2000 g) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date la această categorie de populație și nu se pot face recomandări privind dozele.

Doza maximă pentru comprimatul masticabil este de 300 mg de două ori pe zi. Deoarece formele farmaceutice au profiluri farmacocinetice diferite, nici comprimatele masticabile, nici granulele pentru suspensie orală nu trebuie înlocuite cu comprimatul de 400 mg sau cu comprimatul de 600 mg (vezi

pct. 5.2). Comprimatele masticabile și granulele pentru suspensie orală nu au fost studiate la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani) sau adulți infectați cu HIV.

ISENTRESS este disponibil și sub formă de comprimat de 600 mg, recomandat pentru adulți, adolescenți și copii (cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg), pentru a fi administrat în doză de 1200 mg, o dată pe zi (două comprimate de 600 mg) la pacienți netratați anterior sau la pacienți care au prezentat supresie virologică în cadrul unei scheme terapeutice inițiale cu ISENTRESS 400 mg administrat de două ori pe zi. Comprimatul de 400 mg nu trebuie utilizat în schema terapeutică conținând doza de 1200 mg administrată o dată pe zi. Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru comprimatul de 600 mg.

Vârstnici

Informațiile privind utilizarea raltegravir la vârstnici sunt limitate (vezi pct. 5.2). Prin urmare, ISENTRESS trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei. Siguranța și eficacitatea administrării raltegravir la pacienții cu tulburări hepatice subiacente severe nu au fost stabilite. Prin urmare, ISENTRESS trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Administrare orală.

ISENTRESS 400 mg comprimate poate fi administrat cu sau fără alimente.

Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte din cauza modificărilor anticipate la nivelul profilului farmacocinetic.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Pacienții trebuie informați că tratamentul actual antiretroviral nu vindecă infecția HIV și nu s-a demonstrat că împiedică transmiterea HIV la alte persoane prin contaminare cu sânge.

Raltegravirul are o barieră genetică de rezistență relativ scăzută. De aceea, oricând este posibil, raltegravirul trebuie administrat cu alte două TAR active pentru a reduce la minimum potențialul de eșec al răspunsului virusologic și de apariție a rezistenței (vezi pct. 5.1).

La pacienții netratați anterior, datele din studii clinice cu privire la utilizarea raltegravirului sunt limitate la utilizarea în asociere cu doi inhibitori nucleotidici de revers transcriptază (INRT) (emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil).

Depresie

A fost raportată depresia, inclusiv ideea și comportamente suicidare, mai ales la pacienții cu antecedente de depresie sau boală psihică. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de depresie sau boală psihică.

Insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării raltegravir la pacienți cu afecțiuni hepatice subiacente severe. De aceea, raltegravir trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv cu hepatită cronică prezintă o frecvență crescută de tulburări ale funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați corespunzător practicii standard. În cazul în care există dovezi pentru agravarea bolii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Pacienții cu hepatită cronică B sau C, tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut pentru reacții adverse hepatice severe și cu potențial letal.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală cauzată de HIV în stadiu avansat și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști, determinând stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții s-au observat în decursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinită cauzată de cytomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonie cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (cunoscut anterior ca *Pneumocystis carinii*). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și instituit tratament când este necesar.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatită autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Antiacide

Administrarea raltegravir concomitent cu antiacide pe bază de aluminiu și magneziu a avut ca rezultat scăderea concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului. Administrarea raltegravir concomitent cu antiacide pe bază de aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Rifampicină

Administrarea raltegravir concomitent cu inductori puternici ai uridin difosfat glucuronoziltransferazelor (UGT) 1A1 (de exemplu rifampicină) trebuie făcută cu precauție. Rifampicina scade concentrațiile plasmatice ale raltegravirului; nu se cunoaște impactul asupra eficacității raltegravir. Cu toate acestea, dacă este inevitabilă administrarea concomitentă cu rifampicină, se poate lua în considerare dublarea dozei de raltegravir la adulți. Nu există date pentru a ghida administrarea raltegravir concomitent cu rifampicină la pacienți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.5).

Miopatie și rabdomioliză

S-au raportat cazuri de miopatie și rabdomioliză. A se utiliza cu precauție la pacienții care au avut antecedente de miopatie sau rabdomioliză sau care prezintă orice risc predispozant incluzând utilizarea de alte medicamente cunoscute ca fiind asociate cu aceste afecțiuni (vezi pct. 4.8).

Reacții cutanate severe și de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții cutanate severe, care pot pune viața în pericol și reacții cutanate letale la pacienții care utilizează raltegravir, în majoritatea cazurilor concomitent cu alte medicamente asociate cu aceste reacții. Acestea includ cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. De asemenea, au fost raportate reacții de hipersensibilitate și care s-au manifestat prin erupție cutanată tranzitorie, simptome generale și, uneori, disfuncție de organ, incluzând insuficiență hepatică. Se întrerupe imediat tratamentul cu raltegravir și alte medicamente suspectate dacă apar semne sau simptome de reacții cutanate severe sau reacții de hipersensibilitate (incluzând, dar nelimitându-se la, erupție cutanată tranzitorie severă sau erupție cutanată tranzitorie însoțită de febră, stare generală de rău, fatigabilitate, dureri musculare sau articulare, vezicule, leziuni orale, conjunctivită, edem facial, hepatită, eozinofilie, angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică incluzând aminotransferazele hepatice și trebuie inițiat tratamentul corespunzător. Întârzierea opririi tratamentului cu raltegravir sau cu alte medicamente suspectate după apariția erupției cutanate tranzitorii severe poate avea ca rezultat o reacție care pune viața în pericol.

Erupție cutanată tranzitorie

Erupția cutanată tranzitorie a apărut mai frecvent la pacienți tratați anterior cărora li s-au administrat scheme terapeutice conținând raltegravir și darunavir comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat raltegravir fără darunavir sau darunavir fără raltegravir (vezi pct. 4.8).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* arată că raltegravirul nu este un substrat al enzimelor citocromului P450 (CYP), nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A, nu inhibă UDP glucuroniltransferazele (UGT) 1A1 și 2B7, nu determină inducția CYP3A4 și nu inhibă transportul mediat de glicoproteina P. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca raltegravir să influențeze farmacocinetica medicamentelor care reprezintă substraturi ale acestor enzime sau ale glicoproteinei P.

Pe baza studiilor *in vitro* și *in vivo*, raltegravirul este eliminat în principal pe calea glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

În ceea ce privește farmacocinetica raltegravirului, a fost observată o variabilitate importantă interindividuală și intraindividuală.

Efectul raltegravirului asupra farmacocineticii altor medicamente

În studiile de interacțiune, raltegravirul nu a avut un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii următoarelor medicamente: etravirină, maraviroc, fumarat de tenofovir disoproxil, contraceptive hormonale, metadonă, midazolam sau boceprevir.

În unele studii, administrarea raltegravir în asocieră cu darunavir a avut ca rezultat o scădere modestă a concentrațiilor plasmatice de darunavir; mecanismul acestui efect este necunoscut. Cu toate acestea,

efectul raltegravirului asupra concentrațiilor plasmatice de darunavir nu pare să fie semnificativ din punct de vedere clinic.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii raltegravirului

Cunoscându-se că raltegravir este metabolizat în principal pe calea UGT1A1, trebuie luate precauții când raltegravir se administrează concomitent cu inductori puternici ai UGT1A1 (de exemplu rifampicină).

Rifampicina reduce concentrațiile plasmatice ale raltegravir; nu se cunoaște impactul asupra eficacității raltegravir. Cu toate acestea, dacă este inevitabilă administrarea concomitentă cu rifampicină, se poate lua în considerare o dublare a dozei de raltegravir la adulți. Nu există date pentru a ghida administrarea concomitentă de raltegravir cu rifampicină la pacienți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.4). Nu se cunoaște impactul altor inductori puternici ai enzimelor de metabolizare a medicamentelor, cum sunt fenitoina și fenobarbitalul, asupra UGT1A1. Inductori mai puțin potenți (de exemplu efavirenz, nevirapină, etravirină, rifabutină, glucocorticoizi, sunătoare, pioglitazonă) pot fi utilizați împreună cu doza recomandată de raltegravir.

Administrarea raltegravir în asociere cu medicamente cunoscute a fi inhibitori puternici ai UGT1A1 (de exemplu, atazanavir) poate crește concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. Inhibitori mai puțin puternici ai UGT1A1 (de exemplu, indinavir, saquinavir) pot crește, de asemenea, concentrațiile plasmatice ale raltegravirului, dar într-o mai mică măsură comparativ cu atazanavir. În plus, fumaratul de tenofovir disoproxil poate crește concentrațiile plasmatice ale raltegravirului, cu toate că mecanismul acestui efect nu este cunoscut (vezi Tabelul 1). În studii clinice, o proporție mare de pacienți a utilizat, în schemele terapeutice de fond optimizate, atazanavir și/sau fumarat de tenofovir disoproxil, ambele medicamente determinând creșteri ale concentrațiilor plasmatice de raltegravir. Profilul de siguranță observat la pacienții care au utilizat atazanavir și/sau fumarat de tenofovir disoproxil a fost în general similar profilului de siguranță observat la pacienții care nu au utilizat aceste medicamente. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei.

Administrarea raltegravir în asociere cu antiacide care conțin cationi metalici bivalenți poate reduce absorbția raltegravirului prin chelare, având ca rezultat o scădere a concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului. Administrarea unui antiacid pe bază de aluminiu și magneziu în decurs de 6 ore de la administrarea raltegravir a scăzut semnificativ concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. De aceea, administrarea raltegravir concomitent cu antiacide pe bază de aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată. Administrarea raltegravir în asociere cu un antiacid pe bază de carbonat de calciu a scăzut concentrațiile plasmatice ale raltegravirului; cu toate acestea, această interacțiune nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic. De aceea, la administrarea raltegravir concomitent cu antiacide care conțin carbonat de calciu nu este necesară ajustarea dozei.

Administrarea raltegravir în asociere cu alte medicamente care cresc pH-ul gastric (de exemplu omeprazol și famotidină) poate crește rata de absorbție a raltegravirului și poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului (vezi Tabelul 1). Profilurile de siguranță în subgrupul de pacienți din studiile de fază III care luau inhibitori de pompă de protoni sau antagoniști H₂ au fost comparabile cu ale celor care nu luau aceste antiacide. Prin urmare nu este necesară ajustarea dozei la administrarea în asociere cu inhibitori de pompă de protoni sau antagoniști H₂.

Toate studiile de interacțiune au fost efectuate la adulți.

Tabel 1
Date de interacțiune farmacocinetică la adulți

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIRETROVIRALE		
<i>Inhibitori de protează (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 41% raltegravir C _{12ore} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (inhibarea UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 24% raltegravir C _{12ore} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
<i>Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 36% raltegravir C _{12ore} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
etravirină (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 10% raltegravir C _{12ore} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (inducția UGT1A1) etravirină ASC ↑ 10% etravirină C _{12ore} ↑ 17% etravirină C _{max} ↑ 4%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de etravirină.
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază</i>		
fumarat de tenofovir disoproxil (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 49% raltegravir C _{12ore} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mecanism de interacțiune necunoscut) tenofovir ASC ↓ 10% tenofovir C _{24ore} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de fumarat de tenofovir disoproxil.
<i>Inhibitori CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 37% raltegravir C _{12ore} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mecanism de interacțiune necunoscut) maraviroc ASC ↓ 14% maraviroc C _{12ore} ↓ 10% maraviroc C _{max} ↓ 21%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de maraviroc.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIVIRALE VHC		
<i>Inhibitori de protează NS3/4A (IP)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↑ 4% raltegravir C _{12ore} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↓ 11% (mecanism de interacțiune necunoscut)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de boceprevir.
ANTIMICROBIENE		
<i>Antimicobacteriene</i>		
rifampicină (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 40% raltegravir C _{12ore} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (inducția UGT1A1)	Rifampicina reduce concentrațiile plasmatică ale raltegravir. Dacă administrarea concomitentă cu rifampicină este inevitabilă, se poate lua în considerare dublarea dozei de raltegravir (vezi pct. 4.4).
SEDATIVE		
midazolam (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	midazolam ASC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de midazolam. Aceste rezultate indică faptul că raltegravirul nu este un inductor sau un inhibitor al CYP3A4 și, astfel, nu este de așteptat ca raltegravirul să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIACIDE CATIONI METALICI		
antiacid hidroxid de aluminiu și magneziu (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 49% raltegravir C_{12 ore} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44% <u>2 ore înainte de raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 51% raltegravir C_{12 ore} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51% <u>2 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 30% raltegravir C_{12 ore} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24% <u>6 ore înainte de raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 13% raltegravir C_{12 ore} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10% <u>6 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 11% raltegravir C_{12 ore} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10% (chelarea cationilor metalici)	Antiacidele care conțin aluminiu și magneziu scad concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. Administrarea raltegravir în asociere cu antiacide care conțin aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată.
antiacid carbonat de calciu (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 55% raltegravir C_{12 ore} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52% (chelarea cationilor metalici)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
Alți CATIONI METALICI		
Săruri de fier	Se așteaptă: raltegravir ASC ↓ (chelarea cationilor metalici)	Administrarea concomitentă a sărurilor de fier este de așteptat să scadă concentrațiile plasmatice ale raltegravirului; administrarea sărurilor de fier la cel puțin două ore de la administrarea raltegravir poate să limiteze acest efect.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H2 ȘI INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI		
omeprazol (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 37% raltegravir C_{12 ore} ↑ 24% raltegravir C_{max} ↑ 51% (solubilitate crescută)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
famotidină (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 44% raltegravir C_{12 ore} ↑ 6% raltegravir C_{max} ↑ 60% (solubilitate crescută)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Etinilestradiol Norelgestromin (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	Etinilestradiol ASC ↓ 2% Etinilestradiol C _{max} ↑ 6% Norelgestromin ASC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de contraceptive hormonale (pe bază de estrogen și/sau progesteron).
ANALGEZICE OPIOIDE		
metadonă (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	metadonă ASC ↔ metadonă C _{max} ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de metadonă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide expuse la raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi în timpul primului trimestru de sarcină (peste 1000 rezultate prospective obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Conform unui număr moderat de date privind femeile gravide expuse la raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi în timpul celui de-al doilea și/sau celui de-al treilea trimestru de sarcină (între 300-1000 rezultate prospective obținute din sarcini) nu s-a evidențiat un risc crescut de efecte toxice feto/neo-natale.

Raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi poate fi utilizat în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Registrul de sarcină pentru tratamentul antiretroviral

Pentru monitorizarea rezultatelor materno-fetale la paciente gravide cărora li s-a administrat din neatenție raltegravir, a fost elaborat un Registru de Sarcină pentru Tratamentul Antiretroviral. Medicii sunt încurajați să raporteze pacientele în acest registru.

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea la gravide a medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV și, ca urmare, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou-născut, trebuie luate în considerare datele din studiile la animale, precum și experiența clinică la gravide pentru a caracteriza siguranța pentru făt.

Alăptarea

Raltegravir/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman într-o asemenea cantitate încât este posibilă apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. La animale, datele farmacodinamice/toxicologice disponibile au arătat excreția de raltegravir/metaboliți de raltegravir în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3).

Un risc asupra nou-născuților/sugarilor nu poate fi exclus.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi și femele la doze de până la 600 mg/kg/zi care au avut ca rezultat expuneri de până la 3 ori peste expunerea la doza recomandată la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La unii pacienți au fost raportate amețeli în timpul tratamentului cu scheme terapeutice conținând raltegravir. Amețeala poate influența capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice randomizate, raltegravir 400 mg a fost administrat de două ori pe zi, concomitent cu scheme terapeutice de fond optimizate sau fixe, la adulți netratați anterior (N=547) și la adulți tratați anterior (N=462), timp de până la 96 săptămâni. Unui număr suplimentar de 531 adulți netratați anterior s-a administrat raltegravir 1200 mg o dată pe zi împreună cu emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil timp de până la 96 săptămâni. Vezi punctul 5.1.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului au fost cefalee, greață și dureri abdominale. Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost sindromul de reactivare imună și erupție cutanată tranzitorie. În studiile clinice, ratele de întrerupere a tratamentului cu raltegravir ca urmare a reacțiilor adverse au fost de 5% sau mai puțin.

Rabdomioliza a fost o reacție adversă gravă raportată mai puțin frecvent în cursul utilizării după punerea pe piață a raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi.

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse considerate de către investigatori ca având legătură de cauzalitate cu raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR), precum și reacțiile adverse obținute după punerea pe piață sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	herpes genital, foliculită, gastroenterită, herpes simplex, infecții cu virus herpetic, herpes zoster, gripă, abcese ale ganglionilor limfatici, molluscum contagiosum, rinofaringită, infecții ale tractului respirator superior
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	papilom cutanat
Tulburări hematologice și limfatic	Mai puțin frecvente	anemie, anemie feriprivă, durere la nivelul ganglionilor limfatici, limfadenopatie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	sindrom de reactivare imună, hipersensibilitate la medicament, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	scăderea apetitului alimentar
	Mai puțin frecvente	cașexie, diabet zaharat, dislipidemie, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hiperlipidemie, hiperfagie, creșterea apetitului alimentar, polidipsie, tulburări ale țesutului adipos
Tulburări psihice	Frecvente	vise neobișnuite, insomnie, coșmaruri, comportament neobișnuit, depresie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
	Mai puțin frecvente	tulburări mentale, tentativă de suicid, anxietate, stare confuzională, stare depresivă, depresie majoră, insomnie mediană, dispoziție alterată, atac de panică, tulburări de somn, ideă de suicid, comportament suicidar (mai ales la pacienți cu boală psihică pre-existentă în antecedente)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Mai puțin frecvente	amețeli, cefalee, hiperactivitate psihomotorie amnezie, sindrom de tunel carpian, tulburări cognitive, tulburări de atenție, amețelă posturală, disgeuzie, hipersomnie, hipoestezie, letargie, tulburări de memorie, migrenă, neuropatie periferică, parestezie, somnolență, cefalee de tensiune, tremor, somn de slabă calitate
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente Mai puțin frecvente	vertij tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	palpitații, bradicardie sinusală, extrasistole ventriculare
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	disfonie, epistaxis, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente	distensie abdominală, dureri abdominale, diaree, flatulență, greață, vărsături, dispepsie gastrită, disconfort abdominal, durere în etajul abdominal superior, sensibilitate abdominală, disconfort anorectal, constipație, xerostomie, disconfort epigastric, duodenită erozivă, eructație, boală de reflux gastroesofagian, gingivită, glosită, odinofagie, pancreatită acută, ulcer peptic, hemoragie rectală
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	hepatită, steatoză hepatică, hepatită alcoolică, insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
Țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	acnee, alopecie, dermatită acneiformă, tegument uscat, eritem, emaciare facială, hiperhidroză, lipoatrofie, lipodistrofie dobândită, lipohipertrofie, transpirații nocturne, prurigo, prurit, prurit generalizat, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, leziuni cutanate, urticarie, xerodermie, sindrom Stevens Johnson, erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	artralgie, artrită, dureri de spate, durere în flanc, dureri musculo-scheletice, mialgie, dureri la nivelul gâtului, osteopenie, dureri în extremități, tendinită, rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	insuficiență renală, nefrită, nefrolitază, nicturie, chist renal, insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	disfuncție erectilă, ginecomastie, simptome asociate menopauzei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	astenie, fatigabilitate, pirexie
	Mai puțin frecvente	disconfort toracic, frisoane, edem facial, acumulare de țesut adipos, nervozitate, stare de rău general, formațiune submandibulară, edem periferic, durere
Investigații diagnostice	Frecvente	valori crescute ale alanin aminotransferazei [†] , limfocite atipice, valori crescute ale aspartat aminotransferazei [†] , valori crescute ale trigliceridelor sanguine, valori crescute ale lipazei, valori crescute ale amilazei pancreatice sanguine
	Mai puțin frecvente	scăderea numărului absolut de neutrofile, valori crescute ale fosfatazei alcaline, valori scăzute ale albuminei sanguine, valori crescute ale amilazei sanguine, valori crescute ale bilirubinei sanguine, creșterea colesterolemiei, valori crescute ale creatininei sanguine, creșterea valorilor glicemiei, valori crescute ale azotului ureic sanguin, valori crescute ale creatinfosfochinazei, creșterea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar, glucozurie, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mare, creșterea raportului normalizat internațional, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mică, scăderea numărului de trombocite, hematurie, creșterea circumferinței taliei, creștere ponderală, scăderea numărului de leucocite
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	supradozaj accidental

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La pacienții tratați anterior și la cei netratați anterior, la care s-a inițiat tratament cu raltegravir împreună cu alte medicamente antiretrovirale, au fost raportate neoplazii. Tipurile și ratele neoplaziilor specifice au fost cele anticipate pentru populația cu imunodeficiență severă. Riscul dezvoltării neoplaziilor în aceste studii a fost similar la grupul la care s-a administrat raltegravir și la grupul la care s-au administrat comparatori.

La pacienții tratați cu raltegravir au fost observate modificări de laborator de gradul 2-4 ale valorilor creatinkinazei. Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. A se utiliza cu precauție la pacienții care au avut miopatie sau rabdomioliză în antecedente sau care prezintă orice risc predispozant, inclusiv administrarea altor medicamente cunoscute ca fiind asociate cu aceste afecțiuni (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în mod particular la pacienți cu factori de risc cunoscuți, boală cauzată de HIV în stadiu avansat sau expunere pe termen lung la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora nu este cunoscută (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatită autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pentru fiecare dintre următoarele reacții adverse clinice a existat cel puțin o apariție gravă: herpes genital, anemie, sindrom de reactivare imună, depresie, tulburări mentale, tentativă de suicid, gastrită, hepatită, insuficiență renală, supradozaj accidental.

În studii clinice la pacienți tratați anterior, erupția cutanată tranzitorie, indiferent de cauzalitate, a fost mai frecvent observată în cazul schemelor terapeutice conținând raltegravir și darunavir comparativ cu cele conținând raltegravir fără darunavir sau darunavir fără raltegravir. Erupția cutanată tranzitorie, considerată de investigator ca având legătură cu medicamentul administrat, a apărut cu frecvențe similare. Ratele ajustate la expunere ale erupției cutanate tranzitorii (bazate pe cauzalitate) au fost 10,9, 4,2 și, respectiv, 3,8 la 100 pacienți-ani (PYR), iar pentru erupția cutanată tranzitorie având legătură cu medicamentul administrat au fost 2,4, 1,1 și, respectiv, 2,3 la 100 PYR. Erupțiile cutanate tranzitorii observate în studiile clinice au fost ușoare până la moderate ca severitate și nu au avut ca rezultat întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pacienți concomitent infectați cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C

În studiile clinice, 79 pacienți au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic B, 84 au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic C, și 8 pacienți au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic B și cu virusul hepatitic C, cărora li s-a administrat raltegravir în asociere cu alte medicamente împotriva virusului HIV-1. În general, profilul de siguranță al raltegravir la pacienții infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C a fost similar cu cel înregistrat la pacienții care nu au fost infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C, deși ratele de abatere de la valoarea normală ale ASAT și ALAT au fost ceva mai mari în subgrupul infectat concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C.

La 96 săptămâni, la pacienții tratați anterior, modificări de laborator de gradul 2 sau mai mare, reprezentând o agravare a gradului modificărilor valorilor ASAT, ALAT sau bilirubinei totale față de valorile inițiale, s-au înregistrat la 29%, 34% și, respectiv, 13% dintre pacienții infectați concomitent tratați cu raltegravir comparativ cu 11%, 10% și 9% dintre toți ceilalți pacienți tratați cu raltegravir. La 240-săptămâni, la pacienții netratați anterior, modificări de laborator de gradul 2 sau mai mare, reprezentând o agravare a gradului modificărilor valorilor ASAT, ALAT sau bilirubinei totale față de valorile inițiale, s-au înregistrat la 22%, 44% și, respectiv, 17% dintre pacienții infectați concomitent tratați cu raltegravir comparativ cu 13%, 13% și 5% dintre toți ceilalți pacienți tratați cu raltegravir.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani

Raltegravir a fost studiat la 126 copii și adolescenți infectați cu HIV-1, tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în studiul IMPAACT P1066 (vezi pct. 5.1 și 5.2). La 96 dintre cei 126 pacienți li s-a administrat doza recomandată de raltegravir.

La acești 96 copii și adolescenți, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse legate de medicament până la săptămâna 48 au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Un pacient a prezentat reacții adverse clinice de gradul 3 legate de medicament, hiperactivitate psihomotorie, comportament neobișnuit și insomnie; un pacient a prezentat o erupție cutanată tranzitorie alergică gravă de gradul 2 legată de medicament.

Un pacient a prezentat rezultate anormale ale testelor de laborator datorate medicamentului, de gradul 4 pentru ASAT și de gradul 3 pentru ALAT, care au fost considerate grave.

Sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani

Raltegravir a fost de asemenea studiat la 26 sugari și copii mici infectați cu HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în studiul IMPAACT P1066 (vezi pct. 5.1 și 5.2).

La acești 26 sugari și copii mici, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse legate de medicament până la săptămâna 48 au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Un pacient a prezentat o erupție cutanată tranzitorie alergică gravă de gradul 3 legată de medicament care a dus la întreruperea tratamentului.

Nou-născuți expuși la virusul HIV-1

În cadrul studiului IMPAACT P1110 (vezi pct. 5.2), sugarii care îndeplineau criteriile de eligibilitate aveau vârsta gestațională de 37 săptămâni și greutatea corporală de cel puțin 2 kg. La șaisprezece (16) nou-născuți li s-au administrat 2 doze de Isentress în primele 2 săptămâni de viață, și la 26 nou-născuți li s-a administrat doza zilnică timp de 6 săptămâni; toți au fost monitorizați timp de 24 săptămâni. Nu au existat reacții adverse clinice produse de medicament și au apărut trei reacții adverse produse de medicament asupra analizelor de laborator (una a fost o neutropenie trecătoare de gradul 4 la subiecții cărora li s-a administrat medicație care conține zidovudină cu scopul prevenției transmiterii virusului de la mama la copil (PMTCT - *prevention of mother to child transmission*) și două creșteri ale valorilor bilirubinei (una pentru fiecare grad, gradul 1 și gradul 2) care nu au fost considerate grave și care nu au solicitat tratament specific).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice referitoare la tratamentul supradozelor cu raltegravir.

În cazul unui supradozaj, este recomandată utilizarea măsurilor suportive standard, cum sunt îndepărtarea medicamentului neabsorbit din tractul gastro-intestinal, instituirea monitorizării clinice (inclusiv efectuarea unei electrocardiograme) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului suportiv. Trebuie luat în considerare faptul că raltegravir este disponibil pentru utilizare clinică sub formă de sare de potasiu. Nu se cunoaște măsura în care raltegravir poate fi dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de integrază, codul ATC: J05AJ01.

Mecanism de acțiune

Raltegravir este un inhibitor al transferului catenar al integraziei, activ împotriva Virusului Imunodeficienței Umane (HIV-1). Raltegravir inhibă activitatea catalitică a integraziei, o enzimă codificată HIV, necesară replicării virale. Inhibarea integraziei împiedică inserția covalentă sau integrarea genomului HIV în genomul celulei gazdă. Genomul HIV care nu reușește să se integreze nu poate induce formarea de noi particule virale infecțioase, astfel încât inhibarea integrării împiedică propagarea infecției virale.

Activitatea antivirală *in vitro*

Raltegravir la concentrații de 31 ± 20 nM a determinat inhibarea în proporție de 95% (IC_{95}) a replicării HIV-1 (comparativ cu o cultură netratată, infectată viral) în culturile celulare de limfocite T umane infectate cu varianta H9IIB a liniei celulare adaptate a HIV-1. În plus, raltegravirul a inhibat replicarea virală în culturi de celule mononucleare sanguine periferice umane, activate de mitogeni, infectate cu diverse tulpini primare izolate clinic ale HIV-1, inclusiv tulpini izolate din 5 subtipuri non-B și tulpini izolate rezistente la inhibitori de reverstrascriptază și inhibitori de protează. Într-un test pe un singur ciclu de infecție, raltegravirul a inhibat infectarea cu 23 tulpini izolate ale HIV, reprezentând 5 subtipuri non-B și 5 forme recombinante circulante, cu valori ale CI_{50} cuprinse între 5 și 12 nM.

Rezistența

Cele mai multe virusuri izolate de la pacienții la care tratamentul cu raltegravir a eșuat au prezentat un nivel ridicat al rezistenței la raltegravir, determinată de apariția a două sau mai multe mutații la nivelul integraziei. Cele mai multe au prezentat o mutație specifică la nivelul aminoacidului 155 (N155 modificat la H), aminoacidului 148 (Q148 modificat la H, K sau R) sau aminoacidului 143 (Y143 modificat la H, C sau R) împreună cu una sau mai multe mutații suplimentare la nivelul integraziei (de exemplu, L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutațiile specifice scad sensibilitatea virală la raltegravir, iar adăugarea altor mutații determină o scădere suplimentară a sensibilității la raltegravir. Factorii care au redus probabilitatea de dezvoltare a rezistenței au inclus încărcătura virală inițială mai mică și utilizarea unui alt medicament antiretroviral activ. Mutațiile care determină rezistența la raltegravir, conferă în general rezistență și la elvitegravir, un alt inhibitor al transferului catenar al integraziei. Mutațiile la nivelul aminoacidului 143 conferă o rezistență mai mare la raltegravir decât la elvitegravir și mutația E92Q conferă o rezistență mai mare la elvitegravir decât la raltegravir. Virusurile care prezintă o mutație la nivelul aminoacidului 148, împreună cu una sau mai multe mutații rezistente la raltegravir, pot de asemenea să prezinte rezistență semnificativă din punct de vedere clinic la dolutegravir.

Experiența clinică

Dovada eficacității raltegravirului a fost bazată pe analiza datelor din săptămâna 96 din două studii clinice, randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo, (BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2, protocoale 018 și 019), la pacienți adulți tratați anterior, infectați cu HIV-1 și pe analiza datelor din săptămâna 240 dintr-un studiu clinic, randomizat, de tip dublu-orb, cu comparator activ (STARTMRK, Protocol 021) la pacienți adulți netratați anterior infectați cu HIV-1.

Eficacitate

La pacienții adulți tratați anterior

BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2 (studii clinice multicentrice, randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo) au evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravirului în doză de 400 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo în asociere cu tratament de fond optimizat (OBT), la pacienți infectați cu HIV, în vârstă de 16 ani sau mai mult, cu rezistență documentată la cel puțin 1 medicament din fiecare dintre cele 3 clase (INRT, INNRT și IP) de terapii antiretrovirale. Înainte de randomizare, OBT au fost selecționate de către investigator pe baza tratamentului anterior urmat de pacient, precum și a testării inițiale genotipice și fenotipice a rezistenței virale.

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă), ca și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi și cel la care s-a administrat placebo. Pacienții fuseseră tratați anterior cu o valoare mediană de 12 antiretrovirale, pentru o perioadă mediană de 10 ani. O valoare mediană de 4 TAR-uri a fost utilizată în OBT.

Rezultatele analizei din săptămâna 48 și săptămâna 96

În Tabelul 2 sunt indicate rezultatele durabile ale analizei combinate din săptămâna 48 și săptămâna 96 obținute în studiile BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2, pentru pacienții tratați cu doza recomandată de raltegravir 400 mg de două ori pe zi.

Tabel 2
Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 96

BENCHMRK 1 și 2 cumulate	48 săptămâni		96 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent ARN-HIV < 400 copii/ml (În 95%)				
Toți pacienții [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100000 copii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celule/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 și mai mult	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (În 95%)				
Toți pacienții [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100000 copii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celule/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)

Parametrul	48 săptămâni		96 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
BENCHMRK 1 și 2 cumulate				
2 și mai mult	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Variația medie a numărului de celule CD4 (ÎI 95%), celule/mm³				
Toți pacienții [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100000 copii/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 celule/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 și mai mult	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Tratatamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (ÎI) asociat.

[‡] În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virusologic au fost considerate începând cu procentul < 400 și 50 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virusologic modificările față de valorile inițiale.

[§] Scorul de sensibilitate genotipică (SSG) a fost definit ca numărul total de antiretrovirale orale din cadrul tratamentului de fond optimizat (OBT) la care izolatul viral al unui pacient a prezentat sensibilitate genotipică, pe baza testului de rezistență genotipică. Utilizarea enfuvirtidei în OBT la pacienții netratați anterior cu enfuvirtidă a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT. În mod similar, utilizarea darunavirului în OBT la pacienții netratați anterior cu darunavir a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT.

Parametrul	48 săptămâni		96 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent ARN-HIV <400 copii/ml (ÎI 95%)				
Toți pacienții [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100000 copii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celule/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 și mai mult	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (ÎI 95%)				
Toți pacienții [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100000 copii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)

BENCHMRK 1 și 2 cumulate		48 săptămâni		96 săptămâni	
Parametrul		Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
celule/mm ³	> 50 și ≤ 200	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
	> 200 celule/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
	Scor de sensibilitate (SSG) §				
	0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
	1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
	2 și mai mult	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Variația medie a numărului de celule CD4 (În 95%), celule/mm³					
Toți pacienții †		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Caracteristici inițiale ‡					
ARN-HIV > 100000 copii/ml		126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100000 copii/ml		100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Număr celule CD4 ≤ 50		121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
celule/mm ³	> 50 și ≤ 200	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
	> 200 celule/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
	Scor de sensibilitate (SSG) §				
	0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
	1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
	2 și mai mult	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (În) asociat.

‡ În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virusologic au fost considerate începând cu procentul < 400 și 50 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virusologic modificările față de valorile inițiale.

§ Scorul de sensibilitate genotipică (SSG) a fost definit ca numărul total de antiretrovirale orale din cadrul tratamentului de fond optimizat (OBT) la care izolatul viral al unui pacient a prezentat sensibilitate genotipică, pe baza testului de rezistență genotipică. Utilizarea enfuvirtidei în OBT la pacienții netratați anterior cu enfuvirtidă a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT. În mod similar, utilizarea darunavirului în OBT la pacienții netratați anterior cu darunavir a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT.

La administrarea raltegravir s-au obținut răspunsuri virologice (utilizând interpretarea tratament incomplet = eșec) cu valori ale ARN-HIV < 50 copii/ml la 61,7% din pacienți în săptămâna 16, la 62,1% în săptămâna 48 și la 57% în săptămâna 96. Unii pacienți au prezentat rebound viral între săptămâna 16 și săptămâna 96. Factorii asociați eșecului includ o încărcătură virală inițială mare și OBT care nu a inclus cel puțin un medicament puternic activ.

Trecerea la raltegravir

Studiile SWITCHMRK 1 & 2 (Protocol 032 & 033) au evaluat pacienți infectați cu HIV cărora li s-a administrat tratament supresiv (valorile de control ale ARN-HIV < 50 copii/ml; schemă terapeutică stabilă > 3 luni) cu lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimate de două ori pe zi plus cel puțin 2 inhibitori nucleozidici de revers transcriptază și i-au randomizat 1:1 pentru a continua lopinavir (+) ritonavir 2 comprimate de două ori pe zi (n=174 și respectiv n=178) sau pentru a înlocui lopinavir (+) ritonavir cu raltegravir 400 mg două ori pe zi (n=174 și respectiv n=176). Nu au fost excluși pacienții cu antecedente de eșec a răspunsului virusologic și nu a fost limitat numărul de tratamente antiretrovirale anterioare.

Aceste studii au fost încheiate după analiza eficacității primare în săptămâna 24 deoarece nu au reușit să demonstreze non-inferioritatea raltegravirului față de lopinavir (+) ritonavir. În ambele studii, în săptămâna 24, a fost menținută o supresie a valorilor ARN HIV la mai puțin de 50 copii/ml la 84,4% din grupul la care s-a administrat raltegravir, față de 90,6% din grupul la care s-a administrat lopinavir (+) ritonavir, (tratament incomplet = eșec). A se vedea pct. 4.4 cu privire la necesitatea de a administra raltegravir împreună cu alte două medicamente active.

Pacienții adulți netratați anterior

STARTMRK (studiu clinic multicentric, randomizat, de tip dublu-orb, cu comparator activ) a evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravir în doză de 400 mg de două ori pe zi comparativ cu efavirenz 600 mg administrat la ora de culcare, în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil, la pacienți netratați anterior infectați cu HIV cu valori ale ARN HIV > 5000 copii/ml. Randomizarea a fost stratificată prin controlul valorilor ARN HIV (≤ 50000 copii/ml; și > 50000 copii/ml) și prin statusul hepatitei B sau C (pozitiv sau negativ).

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă) și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi și grupul la care s-a administrat efavirenz 600 mg la ora de culcare.

Rezultatele analizei din săptămâna 48 și săptămâna 240

Cu privire la criteriul principal final de eficacitate, proporția de pacienți care au obținut valori ale ARN HIV < 50 copii/ml în săptămâna 48 a fost de 241/280 (86,1%) în grupul la care s-a administrat raltegravir și de 230/281 (81,9%) în grupul la care s-a administrat efavirenz. Diferența dintre tratamente (raltegravir – efavirenz) a fost de 4,2% cu un Î95% asociat de (-1,9, 10,3) stabilind că raltegravir este non-inferior efavirenzului (valoarea p de non-inferioritate < 0,001). Diferența dintre tratamente (raltegravir – efavirenz) din săptămâna 240 a fost 9,5% cu un Î95% asociat de (1,7, 17,3). Rezultatele din săptămâna 48 și săptămâna 240 pentru pacienții tratați cu doza recomandată de raltegravir 400 mg de două ori pe zi, din studiul STARTMRK, sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabel 3
Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 240

Studiul STARTMRK	48 săptămâni		240 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (Î95%)				
Toți pacienții†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Caracteristici inițiale‡				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100000 copii/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Număr celule CD4	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
≤ 50 celule/mm ³				
> 50 și	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 celule/mm ³				
> 200 celule/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtip viral clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Non-clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Variația medie a numărului de celule CD4 (Î95%), celule/mm³				
Toți pacienții‡	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Caracteristici inițiale‡				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100000 copii/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Număr celule CD4	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
≤ 50 celule/mm ³				
> 50 și	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 celule/mm ³				
> 200 celule/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtip viral clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Non-clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (Î) asociat.

‡ În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virusologic au fost considerate începând cu procentul < 400 și 50 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virusologic modificările față de valorile inițiale.

Notă: Analiza se bazează pe toate datele disponibile.

Raltegravir și efavirenz au fost administrate în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani

IMPAACT P1066 este un studiu de fază I/II deschis multicentric efectuat pentru a evalua profilul farmacocinetic, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea raltegravir la copii infectați cu HIV. În acest studiu au fost înrolați 126 copii și adolescenți tratați anterior cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani. Pacienții au fost stratificați după vârstă, înrolând mai întâi adolescenți și apoi succesiv copii mai mici.

Pacienților li s-a administrat fie comprimatul de 400 mg (celor cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani), fie comprimatul masticabil (celor cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 12 ani). Raltegravir a fost administrat împreună cu un tratament de fond optimizat.

Etapa inițială de stabilire a dozei a inclus evaluare farmacocinetică intensivă. Selecția dozei a fost bazată pe obținerea unei expuneri plasmatice la raltegravir și concentrații minime similare celor observate la adulți și pe siguranța acceptabilă pe termen scurt. După selecția dozei, au fost înrolați pacienți suplimentari pentru a evalua siguranța pe termen lung, tolerabilitatea și eficacitatea. La 96 dintre cei 126 pacienți li s-a administrat doza recomandată de raltegravir (vezi pct. 4.2).

Tabel 4
Caracteristicile inițiale și rezultatele de eficacitate în săptămânile 24 și 48 din studiul IMPAACT P1066
(vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani)

Parametrul	Populația tratată cu doza finală	
	N=96	
Date demografice		
Vârstă (ani), mediana [interval]	13 [2 – 18]	
Sex masculin	49%	
Rasă		
Caucasiană	34%	
Neagră	59%	
Caracteristici inițiale		
ARN HIV-1 plasmatic (log ₁₀ copii/ml), medie [interval]	4,3 [2,7 - 6]	
Număr celule CD4 (celule/mm ³), mediana [interval]	481 [0 – 2361]	
Procent CD4, mediana [interval]	23,3% [0 – 44]	
ARN HIV-1 > 100000 copii/ml	8%	
Categoria HIV B sau C conform CDC	59%	
Înainte de TAR în funcție de clasă		
INNRT	78%	
IP	83%	
	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Răspuns		
Obținerea scăderii ≥ 1 log ₁₀ ARN HIV față de valoarea inițială sau < 400 copii/ml	72%	79%
Obținerea ARN HIV < 50 copii/ml	54%	57%
Creșterea numărului mediu de celule CD4 (%) față de valoarea inițială	119 celule/mm ³ (3,8%)	156 celule/mm ³ (4,6%)

Sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani

În studiul IMPAACT P1066 au fost de asemenea înrolați sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani, infectați cu HIV, care au primit anterior tratament antiretroviral, fie profilactic pentru prevenirea transmiterii infecției de la mamă la copil (PMTCT) și/sau ca terapie antiretrovirală combinată pentru tratamentul infecției cu HIV. Raltegravir a fost administrat sub formă de granule pentru suspensie orală indiferent de orarul meselor, în asociere cu un tratament de fond optimizat care a inclus lopinavir plus ritonavir, la două treimi din pacienți.

Tabel 5

Caracteristicile inițiale și rezultatele de eficacitate în săptămânile 24 și 48 din studiul IMPAACT P1066
(vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani)

Parametrul	N=26	
Date demografice		
Vârstă (săptămâni), mediana [interval]	28 [4 – 100]	
Sex masculin	65%	
Rasă		
Caucasiană	8%	
Neagră	85%	
Caracteristici inițiale		
ARN HIV-1 plasmatic (log ₁₀ copii/ml), medie [interval]	5,7 [3,1 - 7]	
Număr celule CD4 (celule/mm ³), mediana [interval]	1400 [131 – 3648]	
Procent CD4, mediana [interval]	18,6% [3,3 – 39,3]	
ARN HIV-1 > 100000 copii/ml	69%	
Categoria HIV B sau C conform CDC	23%	
Înainte de TAR în funcție de clasă		
INNRT	73%	
INRT	46%	
IP	19%	
Răspuns	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Obținerea scăderii ≥ 1 log ₁₀ ARN HIV față de valoarea inițială sau < 400 copii/ml	91%	85%
Obținerea ARN HIV < 50 copii/ml	43%	53%
Creșterea numărului mediu de celule CD4 (%) față de valoarea inițială	500 celule/mm ³ (7,5%)	492 celule/mm ³ (7,8%)
Eșec al răspunsului virologic	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Pacienți non- respondenți	0	0
Pacienți care prezintă efect de rebound	0	4
Număr de pacienți cu genotip disponibil*	0	2

*Un pacient a prezentat o mutație la poziția 155.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Raltegravirul este rapid absorbit, cu un $t_{\max}$ de aproximativ 3 ore după administrarea dozei, așa cum s-a demonstrat la voluntari sănătoși cărora li s-au administrat pe cale orală doze unice de raltegravir, în condiții de repaus alimentar. ASC și $C_{\max}$ pentru raltegravir cresc proporțional cu doza la doze cuprinse între 100 mg și 1600 mg. $C_{12 \text{ ore}}$ a raltegravirului crește proporțional cu doza la doze cuprinse între 100 mg și 800 mg și ceva mai puțin decât proporțional cu doza la doze cuprinse între 100 mg și 1600 mg. Proporționalitatea cu doza nu a fost stabilită la pacienți.

În administrarea în două prize zilnice, starea farmacocinetică de echilibru este obținută rapid, aproximativ în primele 2 zile de administrare. Acumularea este minimă sau absentă în ASC și $C_{\max}$ și sunt dovezi de acumulare ușoară în $C_{12 \text{ ore}}$. Nu a fost determinată biodisponibilitatea absolută a raltegravirului.

Raltegravir se poate administra cu sau fără alimente. În studiile pivot de siguranță și eficacitate, raltegravirul a fost administrat la pacienții HIV-pozitivi indiferent de ingestia de alimente. Administrarea unor doze repetate de raltegravir după o masă cu conținut lipidic moderat nu a afectat ASC pentru raltegravir într-o măsură importantă din punct de vedere clinic, creșterea fiind de 13% comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. $C_{12 \text{ ore}}$ a raltegravirului a fost cu 66% mai mare, iar $C_{\max}$ a fost cu 5% mai mare după o masă cu conținut lipidic moderat comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea raltegravirului după o masă bogată în

lipide a crescut ASC și $C_{\max}$ de aproximativ 2 ori și a crescut $C_{12 \text{ ore}}$ de 4,1 ori. Administrarea raltegravirului după o masă cu conținut lipidic scăzut a scăzut ASC și $C_{\max}$ cu 46% și, respectiv, 52%; $C_{12 \text{ ore}}$ a fost în esență nemodificată. Alimentele par să crească variabilitatea parametrilor farmacocinetici comparativ cu condiția de repaus alimentar.

Global, a fost observată o variabilitate importantă privind farmacocinetica raltegravirului. În ceea ce privește valorile $C_{12 \text{ ore}}$ observate în BENCHMRK 1 și 2, coeficientul de variație (CV - *coeficientul de variație*) pentru variabilitatea interindividuală = 212%, iar coeficientul de variație pentru variabilitatea intraindividuală = 122%. Sursele de variabilitate pot include diferențe privind administrarea în asociere cu alimente și medicamente.

Distribuție

Pentru concentrații plasmatice cuprinse între 2 și 10 μM , raltegravirul se leagă în proporție de aproximativ 83% de proteinele plasmatice umane.

La șobolani, raltegravirul a traversat rapid placenta, dar nu a penetrat bariera hematoencefalică într-o proporție semnificativă.

În două studii efectuate la pacienți infectați cu HIV-1 cărora li s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi, raltegravirul a fost rapid detectat în lichidul cefalorahidian. În primul studiu ($n=18$), concentrația mediană în lichidul cefalorahidian a fost 5,8% (interval 1 până la 53,5%) din concentrația plasmatică corespunzătoare. În al doilea studiu ($n=16$), concentrația mediană în lichidul cefalorahidian a fost 3% (interval 1 până la 61%) din concentrația plasmatică corespunzătoare. Aceste proporții mediane sunt de aproximativ 3 până la 6 ori mai scăzute decât fracția liberă de raltegravir în plasmă.

Metabolizare și eliminare

Timpul aparent de înjumătățire prin eliminare al raltegravirului este de aproximativ 9 ore, cu o fază α mai scurtă a timpului de înjumătățire (~1 oră) corespunzând pentru cea mai mare parte a ASC. După administrarea unei doze orale de raltegravir marcat radioactiv, aproximativ 51% și 32% din doză a fost excretată în fecale și, respectiv, în urină. În materiile fecale a fost identificat numai raltegravirul, majoritatea fiind derivat probabil din hidroliza raltegravirului-glucuronoconjugat excretat în bilă, așa cum s-a observat în studiile preclinice. În urină au fost detectați doi compuși, raltegravirul și raltegravirul-glucuronoconjugat, reprezentând 9% și, respectiv, 23% din doză. Principalul compus circulant a fost raltegravirul, reprezentând aproximativ 70% din radioactivitatea totală; restul de radioactivitate plasmatică a fost atribuită raltegravirului-glucuronoconjugat. Studii clinice care au utilizat inhibitori chimici izoformo-selectivi și UDP-glucuronoziltransferazele (UGT) cADN-exprimate au indicat faptul că UGT1A1 este principala enzimă responsabilă de formarea raltegravirului-glucuronoconjugat. Astfel, datele indică faptul că principalul mecanism al clearance-ului raltegravirului la om este glucuronoconjugarea mediată de UGT1A1.

Polimorfismul UGT1A1

La compararea a 30 subiecți cu genotip *28/*28 cu 27 subiecți cu genotip sălbatic raportul mediu geometric (Î90%) al ASC a fost 1,41 (0,96, 2,09), iar raportul mediu geometric al $C_{12 \text{ ore}}$ a fost 1,91 (1,43, 2,55). Nu se consideră necesară ajustarea dozei la subiecții cu o activitate redusă a UGT1A1 datorată polimorfismului genetic.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pe baza unui studiu comparativ al formulărilor efectuat la adulți voluntari sănătoși, comprimatul masticabil și granulele pentru suspensie orală au biodisponibilitate orală mai mare comparativ cu comprimatul de 400 mg. În acest studiu, administrarea comprimatului masticabil cu o masă bogată în grăsimi a determinat în medie scăderea ASC cu 6%, scăderea $C_{\max}$ cu 62% și creșterea $C_{12 \text{ ore}}$ cu 188% comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea comprimatului masticabil cu o masă bogată în grăsimi nu afectează farmacocinetica raltegravir în mod semnificativ clinic și

comprimatul masticabil poate fi administrat indiferent de alimente. Efectul alimentelor asupra granulelor pentru suspensie orală nu a fost studiat.

Tabelul 6 prezintă parametrii farmacocinetici pentru comprimatul de 400 mg, comprimatul masticabil și granulele pentru suspensie orală, în funcție de greutatea corporală.

Tabel 6

Parametri farmacocinetici ai raltegravir în studiul IMPAACT P1066 după administrarea dozelor menționate la pct. 4.2 (excluzând nou-născuții)

Greutate corporală	Formulare	Doză	N*	Medie geometrică (%CV†) ASC _{0-12ore} (μM•h)	Medie geometrică (%CV†) C _{12ore} (nM)
≥ 25 kg	Comprimat filmat	400 mg de două ori pe zi	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥ 25 kg	Comprimat masticabil	Doză bazată pe greutatea corporală, a se vedea tabelele de dozaj pentru comprimatul masticabil	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 până la mai puțin de 25 kg	Comprimat masticabil	Doză bazată pe greutatea corporală, a se vedea tabelele de dozaj pentru comprimatul masticabil	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 până la mai puțin de 20 kg	Suspensie orală	Doză bazată pe greutatea corporală, a se vedea tabelul de dozaj pentru granulele pentru suspensie orală	19	24,5 (43%)	113 (69%)
*Numărul de pacienți cu rezultate farmacocinetice (FC) intensive la doza finală recomandată.					
†Coeficient geometric de variație.					

Vârșnici

Nu s-a înregistrat niciun efect al vârstei important din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai raltegravirului, la subiecți sănătoși și la pacienți infectați cu virusul HIV-1, în intervalul de vârstă studiat (19 până la 84 ani, cu puțini indivizi cu vârsta peste 65 ani).

Sexul, rasa și indicele de masă corporală (IMC)

Nu s-au înregistrat diferențe de farmacocinetică semnificative clinic datorate sexului, rasei sau indicelui de masă corporală (IMC) la adulți.

Insuficiența renală

Clearance-ul renal al medicamentului nemodificat este o cale minoră de eliminare. La adulți, nu s-au înregistrat diferențe farmacocinetice semnificative clinic între pacienții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși (vezi pct. 4.2). Deoarece nu se cunoaște măsura în care raltegravir poate fi dializabil, trebuie evitată administrarea înaintea unei ședințe de dializă.

Insuficiența hepatică

Raltegravirul este eliminat în principal prin glucuronoconjugare la nivel hepatic. La adulți, nu s-au înregistrat diferențe farmacocinetice semnificative clinic între pacienții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși. Nu a fost evaluat efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii raltegravirului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii non-clinice toxicologice, incluzând studii convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra dezvoltării și toxicitatea juvenilă, au fost efectuate cu raltegravir la șoareci, șobolani, câini și iepuri. Efectele expunerii la doze suficient de mari față de nivelurile de expunere clinică nu indică niciun risc special pentru om.

Mutagenitate

În testele *in vitro* de mutagenitate microbiană (Ames), în analizele *in vitro* prin eluție alcalină pentru ruperea ADN-ului și studiile *in vitro* și *in vivo* pentru aberații cromozomiale nu au existat dovezi de mutagenitate sau genotoxicitate.

Carcinogenitate

Un studiu de carcinogenitate efectuat cu raltegravir la șoareci nu a evidențiat niciun potențial carcinogen. La cele mai mari valori ale dozei administrate, 400 mg/kg și zi la femele și 250 mg/kg și zi la masculi, expunerea sistemică a fost similară celei obținute la administrarea dozei clinice de 400 mg de două ori pe zi. La șobolani, au fost identificate tumori (carcinom cu celule scuamoase) nazale/rinofaringiene la doze de 300 și 600 mg/kg și zi la femele și la doze de 300 mg/kg și zi la masculi. Aceste neoplazii ar putea fi rezultatul depunerilor locale și/sau aspirării medicamentului prin mucoasa nazală/rinofaringiană în timpul administrării orale prin gavaj și a iritației și inflamației cronice consecutive; este probabil ca acestea să aibă o relevanță limitată pentru utilizarea clinică urmărită. Pentru doza la care nu se observă efecte adverse (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*), expunerea sistemică a fost similară celei obținute la administrarea dozei clinice de 400 mg de două ori pe zi. Studiile clinice standard de genotoxicitate efectuate pentru evaluarea mutagenității și clastogenității au fost negative.

Toxicitate asupra dezvoltării

Raltegravirul nu a fost teratogen în studiile efectuate la șobolani și iepuri, privind toxicitatea asupra dezvoltării. O ușoară creștere a incidenței coastelor supranumerare, o variantă în procesul normal de dezvoltare, a fost observată la fetele de șobolan din femele expuse la raltegravir, la doze de aproximativ 4,4 ori mai mari decât doza recomandată pentru om (DRO), pe baza ASC_{0-24 ore}. Nu au fost observate efecte asupra dezvoltării la doze de 3,4 ori mai mari decât DRO. Descoperiri similare nu au fost observate la iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

- Celuloză microcristalină
- Lactoză monohidrat
- Fosfat de calciu dibazic anhidru
- Hipromeloză 2208
- Poloxamer 407
- Stearil fumarat de sodiu
- Stearat de magneziu

Film

- Alcool polivinilic
- Dioxid de titan
- Polietilenglicol 3350
- Talc
- Oxid roșu de fer
- Oxid negru de fer

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A se păstra flaconul bine închis, împreună cu desiccantul pentru a fi protejat împotriva umidității.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, sigiliu de inducție și un gel desiccant din siliciu.

Sunt disponibile două mărimi de ambalaj: 1 flacon cu 60 comprimate și un ambalaj multiplu care conține 180 (3 flacoane a câte 60) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 decembrie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 mai 2014.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ISENTRESS 600 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține raltegravir 600 mg (sub formă de sare de potasiu).

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 600 mg conține lactoză 5,72 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat de culoare galbenă, formă ovală, dimensiuni 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm marcat cu logo-ul MSD și „242” pe una din fețe și neted pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ISENTRESS 600 mg comprimate filmate este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) la adulți, adolescenți și copii cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg (vezi pct. 4.2, 4.4, 5.1 și 5.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

ISENTRESS trebuie utilizat în asociere cu alte tratamente antiretrovirale (TAR) active (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Adulți și copii și adolescenți

La pacienții adulți și copii și adolescenți (cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg), doza recomandată este de 1200 mg (două comprimate de 600 mg) o dată pe zi pentru pacienții netratați anterior sau pentru pacienții suprimați virologic și aflați în tratament inițial cu ISENTRESS 400 mg de două ori pe zi.

Sunt disponibile forme farmaceutice și concentrații suplimentare:

ISENTRESS este disponibil și sub formă de comprimat de 400 mg pentru utilizare de două ori pe zi la adulți sau copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg infectați cu HIV. Comprimatul de 400 mg nu trebuie utilizat pentru schema terapeutică care conține doza de 1200 mg pentru administrare o dată pe zi (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru comprimatul de 400 mg).

ISENTRESS este disponibil și sub formă de comprimate masticabile și sub formă de granule pentru suspensie orală. Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați RCP-ul pentru comprimatul masticabil și pentru granulele pentru suspensie orală.

Siguranța și eficacitatea raltegravir la nou-născuții prematuri (<37 săptămâni de gestație) și la nou-născuții cu greutate corporală scăzută la naștere (<2000 g) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date la această categorie de populație și nu se pot face recomandări privind dozele.

Doza maximă de comprimat masticabil este de 300 mg de două ori pe zi. Deoarece formele farmaceutice au profiluri farmacocinetice diferite, nici comprimatele masticabile și nici granulele pentru suspensie orală nu trebuie înlocuite cu comprimatul de 400 mg sau cu cel de 600 mg (vezi pct. 5.2). Comprimatele masticabile și granulele pentru suspensie orală nu au fost studiate la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 până la 18 ani) sau adulți infectați cu HIV.

Vârstnici

Informațiile privind utilizarea raltegravir la vârstnici sunt limitate (vezi pct. 5.2). Prin urmare, ISENTRESS trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei. Siguranța și eficacitatea administrării raltegravir la pacienți cu tulburări hepatice subiacente severe nu au fost stabilite. Prin urmare, ISENTRESS trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

ISENTRESS 600 mg comprimate filmate nu trebuie utilizat la copii cu greutate corporală mai mică de 40 kg.

Mod de administrare

Administrare orală.

ISENTRESS 600 mg comprimate filmate poate fi administrat cu sau fără alimente sub forma unei doze de 1200 mg o dată pe zi.

Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite, sau rupte din cauza modificărilor anticipate la nivelul profilului farmacocinetic.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Pacienții trebuie informați că tratamentul antiretroviral actual nu vindecă infecția cu HIV și nu s-a demonstrat că previne transmiterea HIV la alte persoane prin contact cu sânge infectat.

Raltegravir are o barieră genetică de rezistență relativ scăzută. Prin urmare, oricând este posibil, raltegravir trebuie administrat împreună cu alte două TAR active pentru a reduce la minimum potențialul de eșec al răspunsului virologic și riscul de apariție a rezistenței (vezi pct. 5.1).

La pacienții netratați anterior, datele din studiile clinice privind utilizarea raltegravir sunt limitate la utilizarea în asociere cu doi inhibitori nucleotidici de revers transcriptază (INRT) (emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil).

Depresie

A fost raportată depresie, inclusiv ideea și comportamente suicidare, în special la pacienții cu antecedente de depresie sau boală psihică. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente de depresie sau boală psihică.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea raltegravir nu au fost stabilite la pacienții cu afecțiuni hepatice severe. Prin urmare, raltegravir trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 and 5.2).

Pacienții cu disfuncție hepatică pre-existentă inclusiv hepatită cronică prezintă un risc crescut de tulburări ale funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați ținând cont de practica curentă. Dacă la acești pacienți există dovezi ale agravării afecțiunii hepatice, trebuie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului.

Pacienții cu hepatită cronică B sau C cărora li s-a administrat tratament antiretroviral combinat sunt supuși unui risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial letale.

Osteonecroză

Deși etiologia este considerată a fi multifactorială (inclusiv utilizarea de corticosteroizi, consum de alcool, imunosupresia severă, indice de masă corporală crescut), au fost raportate cazuri de osteonecroză în special la pacienții cu infecție cu HIV avansată și/sau expunere pe termen lung la un tratament antiretroviral combinat. Pacienții trebuie îndrumați să solicite ajutor medical dacă experimentează artralгии, redoare articulară sau dificultate la deplasare.

Sindrom de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV care prezintă imunodeficiență severă la momentul instituirii tratamentului antiretroviral combinat (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie produsă de agenții patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali, producând stări clinice grave sau agravarea simptomelor. De obicei, asemenea reacții adverse au fost observate în primele săptămâni sau luni de la instituirea tratamentului TARC. Exemple relevante sunt: retinita cu cytomegalovirus, infecții generalizate și/localizate cu micobacterii și pneumonie produsă de *Pneumocystis jiroveci* (cunoscut anterior ca *Pneumocystis carinii*). În cazul altor simptome inflamatorii acestea trebuie evaluate și dacă este necesar, se instituie tratament.

De asemenea, a fost raportată apariția bolilor autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatită autoimună) la instalarea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este variabil și aceste evenimente pot să apară după mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Atazanavir

Administrarea raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu atazanavir a condus la creșterea concentrațiilor plasmatice de raltegravir; prin urmare, administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Tipranavir/ritonavir

Administrarea raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu tipranavir/ritonavir poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de raltegravir; prin urmare, administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Antiacide

Administrarea raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu carbonat de calciu și antiacide care conțin aluminiu/magneziu a determinat scăderea concentrațiilor plasmatice de raltegravir; prin urmare, administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Inductori puternici ai enzimelor care metabolizează medicamentele

Inductorii puternici ai enzimelor care metabolizează medicamentele (de exemplu, rifampicina) nu au fost studiați împreună cu raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi, dar ar putea determina scăderea concentrațiilor plasmatice de raltegravir; prin urmare, administrarea concomitentă cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi nu este recomandată.

Miopatie și rabdomioliză

Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. A se utiliza cu precauție la pacienții care au avut miopatie sau rabdomioliză în antecedente sau care prezintă orice risc predispozant inclusiv utilizarea altor medicamente care produc aceste afecțiuni (vezi pct. 4.8).

Reacții cutanate severe și de hipersensibilitate

La pacienții cărora li se administrează raltegravir au fost raportate reacții cutanate severe, care ar putea pune viața în pericol și reacții cutanate letale, în majoritatea cazurilor concomitent cu alte medicamente asociate cu aceste reacții. Acestea includ cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. De asemenea, au fost raportate reacții de hipersensibilitate caracterizate prin erupție cutanată tranzitorie, simptome generale și uneori disfuncție de organ, inclusiv insuficiență hepatică. Se recomandă întreruperea imediată a administrării raltegravir sau a altor medicamente suspectate dacă apar semne sau simptome de reacții cutanate severe sau de reacții de hipersensibilitate (incluzând, dar fără a fi limitat la, erupție cutanată tranzitorie severă sau erupție cutanată tranzitorie însoțită de febră, stare generală de rău, oboseală, dureri musculare sau de articulații, vezicule, leziuni orale, conjunctivită, edem facial, hepatită, eozinofilie, angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică incluzând aminotransferazele hepatice și tratamentul corepunzător trebuie inițiat. Întârzierea opririi tratamentului cu raltegravir sau cu alte medicamente suspectate după apariția erupției cutanate tranzitorii poate determina o reacție care poate pune viața în pericol.

Erupție cutanată tranzitorie

Erupția cutanată tranzitorie a apărut mai frecvent la pacienții tratați anterior cărora li s-au administrat scheme terapeutice conținând raltegravir și darunavir comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat raltegravir fără darunavir sau darunavir fără raltegravir (vezi pct. 4.8).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbția de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vitro, raltegravirul este un inhibitor slab al transportorului de anioni organici (OAT) 1 (CI_{50} de 109 μ M) și OAT3 (CI_{50} 18,8 μ M). Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de raltegravir 1200 mg, o dată pe zi, cu medicamente care sunt substraturi sensibile ale OAT1 și/sau OAT3.

Studiile *in vitro* arată că raltegravirul nu este un substrat al enzimelor citocromului P450 (CYP), nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A, nu inhibă UDP glucuroniltransferazele (UGT) 1A1 și 2B7, nu determină inducția CYP3A4 și nu este un inhibitor al glicoproteinei P (P-gp), proteinei asociate cu rezistența la cancerul mamar (*breast cancer resistance protein* - BCRP), polipeptidelor transportoare de anioni organici (OATP) 1B1, transportorilor de cationi organici (OCT)1 și OCT2, sau proteinelor de expulzare a mai multor medicamente și a toxinelor (MATE)1 și MATE2-K. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca raltegravir să influențeze farmacocinetica medicamentelor care reprezintă substraturi ale acestor enzime sau transportori.

Pe baza studiilor *in vitro* și *in vivo*, raltegravirul este eliminat în principal pe calea glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

În ceea ce privește farmacocinetica raltegravirului, a fost observată o variabilitate importantă interindividuală și intraindividuală.

Efectul raltegravirului asupra farmacocineticii altor medicamente

În studiile de interacțiune efectuate utilizând raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi, raltegravirul nu a avut un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii următoarelor medicamente: etravirină, maraviroc, fumarat de tenofovir disoproxil, contraceptive hormonale, metadonă, midazolam sau boceprevir. Aceste descoperiri pot fi extrapolate la raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi și nu este necesară ajustarea dozei pentru aceste medicamente.

În unele studii, administrarea comprimatelor de raltegravir 400 mg de două ori pe zi concomitent cu darunavir a avut ca rezultat o scădere modestă, nesemnificativă clinic, a concentrațiilor plasmatice de darunavir. Luând în considerare amploarea efectului observat în urma administrării raltegravir 400 mg de două ori pe zi, este de așteptat ca efectul raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi asupra concentrațiilor plasmatice de darunavir să nu fie semnificativ clinic.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii raltegravirului

Inductori ai enzimelor de metabolizare a medicamentelor

Efectul medicamentelor inductori puternici ai UGT1A1 cum este rifampicina asupra raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi nu este cunoscut, dar este posibil ca administrarea concomitentă să determine scăderea concentrațiilor plasmatice minime de raltegravir luându-se în considerare reducerea concentrațiilor plasmatice minime observate la administrarea de raltegravir 400 mg de două ori pe zi; prin urmare, administrarea concomitentă cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi nu este recomandată. Efectul altor inductori puternici ai enzimelor de metabolizare a medicamentelor, cum sunt fenitoina și fenobarbitalul, asupra UGT1A1 nu este cunoscut; prin urmare, administrarea concomitentă cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi nu este recomandată. În studiile privind interacțiunile medicamentoase, efavirenz nu a avut un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi; prin urmare, alți inductori mai puțin potenți (de exemplu, efavirenz, nevirapină, rifabutină, glucocorticoizi, sunătoare, pioglitazonă) pot fi utilizați împreună cu doza recomandată de raltegravir.

Inhibitori ai UGT1A1

Administrarea de atazanavir concomitent cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi a crescut semnificativ concentrațiile plasmatice de raltegravir; prin urmare, administrarea de raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu atazanavir nu este recomandată.

Antacide

Administrarea raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu antiacide care conțin aluminiu/magneziu și carbonat de calciu poate determina o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice minime ale raltegravirului. Pe baza acestor descoperiri, administrarea de antiacide care conțin aluminiu/magneziu și carbonat de calciu concomitent cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi nu este recomandată.

Medicamente care cresc pH-ul gastric

Analiza datelor farmacocinetice obținute de la populația din studiul ONCEMRK (Protocol 292) a arătat că administrarea raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu IPP sau blocați ai receptorilor histaminergici H2 nu determină modificări semnificative clinic ale proprietăților farmacocinetice ale raltegravirului. Rezultate comparabile privind siguranța și eficacitatea au fost obținute și în prezența și în absența acestor medicamente care modifică pH-ul gastric. Luând în considerare aceste date, inhibitorii pompei de protoni și blocații receptorilor histaminergici H2 pot fi administrați concomitent cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi.

Observații suplimentare

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua interacțiunile medicamentoase în urma administrării de ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir sau etravirină concomitent cu raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) o dată pe zi. În timp ce amplexarea modificării produse de ritonavir, boceprevir sau etravirină asupra expunerii la raltegravir a fost mică, efectul produs de tipranavir/ritonavir a fost mai mare (RMG $C_{\min}$ =0,45, RMG ASC=0,76; RMG=raportul mediilor geometrice). Administrarea de raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu tipranavir/ritonavir nu este recomandată.

Studiile anterioare au arătat că administrarea raltegravir 400 mg de două ori pe zi concomitent cu fumarat de tenofovir disoproxil (un component al combinației emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil) a crescut expunerea la raltegravir. Combinația emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil a determinat creșterea cu 12% a biodisponibilității raltegravirului 1200 mg administrat o dată pe zi, cu toate acestea efectul combinației emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil nu este semnificativ clinic. Prin urmare, administrarea de emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil concomitent cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi este permisă.

Toate studiile de interacțiune au fost efectuate la adulți.

Pentru raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi au fost efectuate studii clinice extinse privind interacțiunile medicamentoase, iar pentru raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi a fost efectuat un număr limitat de studii privind interacțiunile medicamentoase.

Tabelul 1 prezintă toate datele disponibile din studiile privind interacțiunile medicamentoase împreună cu recomandările pentru administrarea concomitentă.

Tabelul 1
Date de interacțiune farmacocinetică

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIRETROVIRALE		
<i>Inhibitori de protează (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 41% raltegravir C_{12ore} ↑ 77% raltegravir C_{max} ↑ 24% (inhibarea UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi).
atazanavir (raltegravir 1200 mg doză unică)	raltegravir ASC ↑ 67% raltegravir C_{24ore} ↑ 26% raltegravir C_{max} ↑ 16% (UGT1A1 inhibition)	Administrarea concomitentă de raltegravir (1200 mg o dată pe zi) nu este recomandată.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 24% raltegravir C _{12ore} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi).
	Extrapolat de la studiul efectuat utilizând comprimatul de 400 mg de două ori pe zi	Administrarea concomitentă de raltegravir (1200 mg o dată pe zi) nu este recomandată.
<i>Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 36% raltegravir C _{12ore} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir. (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi)
efavirenz (raltegravir 1200 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 14% raltegravir C _{24ore} ↓ 6% raltegravir C _{max} ↓ 9% (inducția UGT1A1)	
etravirină (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 10% raltegravir C _{12ore} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (inducția UGT1A1) etravirină ASC ↑ 10% etravirină C _{12ore} ↑ 17% etravirină C _{max} ↑ 4%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) sau de etravirină.
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază</i>		
fumarat de tenofovir disoproxil (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 49% raltegravir C _{12ore} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mecanism de interacțiune necunoscut) tenofovir ASC ↓ 10% tenofovir C _{24ore} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil (raltegravir 1200 mg (2 x600 mg) o dată pe zi)	Analiza datelor farmacocinetice ale populației a arătat că efectul asocierii emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil asupra farmacocineticii raltegravir a fost minim (o creștere de 12% a biodisponibilității relative) fără a fi semnificativ statistic sau clinic. (Mecanism de interacțiune necunoscut)	două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) sau de fumarat de tenofovir disoproxil.
<i>Inhibitori CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 37% raltegravir C _{12ore} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mecanism de interacțiune necunoscut) maraviroc ASC ↓ 14% maraviroc C _{12ore} ↓ 10% maraviroc C _{max} ↓ 21%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) sau de maraviroc.
ANTIVIRALE VHC		
<i>Inhibitori de protează NS3/4A (IP)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↑ 4% raltegravir C _{12ore} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↓ 11% (mecanism de interacțiune necunoscut)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) sau de boceprevir.
ANTIMICROBIENE		
<i>Antimicobacteriene</i>		
rifampicină (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 40% raltegravir C _{12ore} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (inducția UGT1A1)	Rifampicina reduce concentrațiile plasmatice ale raltegravir. Dacă administrarea concomitentă cu rifampicină nu poate fi evitată, se poate lua în considerare dublarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi).
	Extrapolat de la studiul efectuat utilizând comprimatul de 400 mg de două ori pe zi	Administrarea concomitentă de raltegravir (1200 mg o dată pe zi) nu este recomandată.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
SEDATIVE		
midazolam (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	midazolam ASC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) sau de midazolam. Aceste rezultate indică faptul că raltegravirul nu este un inductor sau un inhibitor al CYP3A4 și, astfel, nu este de așteptat ca raltegravirul să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4.
ANTIACIDE CATIONI METALICI		
antiacid hidroxid de aluminiu și magneziu (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 49% raltegravir C _{12 ore} ↓ 63% raltegravir C _{max} ↓ 44% <u>2 ore înainte de raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 51% raltegravir C _{12 ore} ↓ 56% raltegravir C _{max} ↓ 51% <u>2 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 30% raltegravir C _{12 ore} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 24% <u>6 ore înainte de raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 13% raltegravir C _{12 ore} ↓ 50% raltegravir C _{max} ↓ 10% <u>6 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 11% raltegravir C _{12 ore} ↓ 49% raltegravir C _{max} ↓ 10% (chelarea cationilor metalici)	Antiacidele care conțin aluminiu și magneziu scad concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. Administrarea raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) în asociere cu antiacide care conțin aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată.
antiacid hidroxid de aluminiu/magneziu (raltegravir 1200 mg doză unică)	<u>12 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 14% raltegravir C _{24 ore} ↓ 58% raltegravir C _{max} ↓ 14% (chelarea ionilor metalici)	
antiacid carbonat de calciu (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 55% raltegravir C _{12 ore} ↓ 32% raltegravir C _{max} ↓ 52% (chelarea cationilor metalici)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi).

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
antiacid carbonat de calciu (raltegravir 1200 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 72% raltegravir C _{24 ore} ↓ 48% raltegravir C _{max} ↓ 74% <u>12 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 10% raltegravir C _{24 ore} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 2% (chelarea ionilor metalici)	Administrarea concomitentă de raltegravir (1200 mg o dată pe zi) nu este recomandată.
Alți CATIONI METALICI		
Săruri de fier	Se așteaptă: raltegravir ASC ↓ (chelarea cationilor metalici)	Administrarea concomitentă a sărurilor de fier este de așteptat să scadă concentrațiile plasmatice ale raltegravirului; administrarea sărurilor de fier la cel puțin două ore de la administrarea raltegravir poate să limiteze acest efect.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H2 ȘI INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI		
omeprazol (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 37% raltegravir C _{12 ore} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (solubilitate crescută)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi).
famotidină (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 44% raltegravir C _{12 ore} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (solubilitate crescută)	
medicamente care modifică pH-ul gastric: inhibitori ai pompei de protoni (de exemplu, omeprazol), blocante ale receptorilor H2 (de exemplu, famotidină, ranitidină, cimetidină) (raltegravir 1200 mg)	Analiza datelor de farmacocinetică a populației a arătat că efectul medicamentelor care modifică pH-ul gastric asupra farmacocineticii raltegravir a fost minim (o scădere de 8,8% a biodisponibilității relative) fără a fi semnificativ statistic sau clinic. (Solubilitate crescută a medicamentului)	
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Etinilestradiol Norelgestromin (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	Etinilestradiol ASC ↓ 2% Etinilestradiol C _{max} ↑ 6% Norelgestromin ASC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) sau de contraceptive hormonale (pe bază de estrogen și/sau progesteron).
ANALGEZICE OPIOIDE		
metadonă (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	metadonă ASC ↔ metadonă C _{max} ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) sau de metadonă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea dozei de raltegravir 1200 mg administrată o dată pe zi la femeile gravide. Conform unui număr mare de date privind femeile gravide expuse la raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi în timpul primului trimestru de sarcină (peste 1000 rezultate prospective obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Conform unui număr moderat de date privind femeile gravide expuse la raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi în timpul celui de-al doilea și/sau celui de-al treilea trimestru de sarcină (între 300-1000 rezultate prospective obținute din sarcini) nu s-a evidențiat un risc crescut de efecte toxice feto/neo-natale.

Administrarea raltegravirului în doză de 1200 mg nu este recomandată în timpul sarcinii.

Registrul de sarcină pentru tratamentul antiretroviral

Pentru monitorizarea rezultatelor materno-fetale la paciente gravide cărora li s-a administrat din neatenție raltegravir, a fost elaborat un Registru de Sarcină pentru Tratamentul Antiretroviral. Medicii sunt încurajați să raporteze pacientele în acest registru.

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea la gravide a medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV și, ca urmare, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou-născut, trebuie luate în considerare datele din studiile la animale, precum și experiența clinică la gravide pentru a caracteriza siguranța pentru făt.

Alăptarea

Raltegravir/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman într-o asemenea cantitate încât este posibilă apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. La animale, datele farmacodinamice/toxicologice disponibile au arătat excreția de raltegravir/metaboliți de raltegravir în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3).

Un risc asupra nou-născuților/sugarilor nu poate fi exclus.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi și femele la doze de până la 600 mg/kg/zi care au avut ca rezultat expuneri de până la 3 ori peste expunerea la doza recomandată la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La unii pacienți au fost raportate amețeli în timpul tratamentului cu scheme terapeutice conținând raltegravir. Amețeala poate influența capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice randomizate, raltegravir 400 mg a fost administrat de două ori pe zi, concomitent cu scheme terapeutice de fond optimizate sau fixe, la adulți netratați anterior (N=547) și la adulți tratați anterior (N=462), timp de până la 96 săptămâni. Unui număr suplimentar de 531 adulți netratați

anterior s-a administrat raltegravir 1200 mg o data pe zi împreună cu emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil timp de până la 96 săptămâni. Vezi punctul 5.1.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului au fost cefalee, greață și dureri abdominale. Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost sindromul de reactivare imună și erupție cutanată tranzitorie. În studiile clinice, ratele de întrerupere a tratamentului cu raltegravir ca urmare a reacțiilor adverse au fost de 5% sau mai puțin.

Rabdomioliza a fost o reacție adversă gravă raportată mai puțin frecvent în cursul utilizării după punerea pe piață a raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi.

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse considerate de către investigatori ca având legătură de cauzalitate cu raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR), precum și reacțiile adverse obținute după punerea pe piață sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	herpes genital, foliculită, gastroenterită, herpes simplex, infecții cu virus herpetic, herpes zoster, gripă, abcese ale ganglionilor limfatici, molluscum contagiosum, rinofaringită, infecții ale tractului respirator superior
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	papilom cutanat
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	anemie, anemie feriprivă, durere la nivelul ganglionilor limfatici, limfadenopatie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	sindrom de reactivare imună, hipersensibilitate la medicament, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	scăderea apetitului alimentar
	Mai puțin frecvente	cașexie, diabet zaharat, dislipidemie, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hiperlipidemie, hiperfagie, creșterea apetitului alimentar, polidipsie, tulburări ale țesutului adipos
Tulburări psihice	Frecvente	vise neobișnuite, insomnie, coșmaruri, comportament neobișnuit, depresie
	Mai puțin frecvente	tulburări mentale, tentativă de suicid, anxietate, stare confuzională, stare depresivă, depresie majoră, insomnie în timpul nopții, dispoziție alterată, atac de panică, tulburări de somn, ideeație suicidară, comportament suicidar (mai ales la pacienți cu boală psihică pre-existentă în antecedente)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Mai puțin frecvente	amețeli, cefalee, hiperactivitate psihomotorie amnezie, sindrom de tunel carpian, tulburări cognitive, tulburări de atenție, amețală posturală, disgeuzie, hipersomnie, hipoestezie, letargie, tulburări de memorie, migrenă, neuropatie periferică, parestezie, somnolență, cefalee de tensiune, tremor, somn de slabă calitate
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente Mai puțin frecvente	vertij tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	palpitații, bradicardie sinusală, extrasistole ventriculare
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	disfonie, epistaxis, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente	distensie abdominală, dureri abdominale, diaree, flatulență, greață, vărsături, dispepsie gastrită, disconfort abdominal, durere în etajul abdominal superior, sensibilitate abdominală, disconfort anorectal, constipație, xerostomie, disconfort epigastic, duodenită erozivă, eructație, boală de reflux gastroesofagian, gingivită, glosită, odinofagie, pancreatită acută, ulcer peptic, hemoragie rectală
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	hepatită, steatoză hepatică, hepatită alcoolică, insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	acnee, alopecie, dermatită acneiformă, tegument uscat, eritem, emaciere facială, hiperhidroză, lipoatrofie, lipodistrofie dobândită, lipohipertrofie, transpirații nocturne, prurigo, prurit, prurit generalizat, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, leziuni cutanate, urticarie, xerodermie, sindrom Stevens Johnson, erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	artralgie, artrită, dureri de spate, durere în flanc, dureri musculo-scheletice, mialgie, dureri la nivelul gâtului, osteopenie, dureri la nivelul extremităților, tendinită, rabdomioliză

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	insuficiență renală, nefrită, nefrolitază, nicturie, chist renal, insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	disfuncție erectilă, ginecomastie, simptome asociate menopauzei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	astenie, fatigabilitate, pirexie
	Mai puțin frecvente	disconfort toracic, frisoane, edem facial, acumulare de țesut adipos, nervozitate, stare de rău general, formațiune submandibulară, edem periferic, durere
Investigații diagnostice	Frecvente	valori crescute ale alanin aminotransferazei, limfocite atipice, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale trigliceridelor sanguine, valori crescute ale lipazei, valori crescute ale amilazei pancreatice sanguine
	Mai puțin frecvente	scăderea numărului absolut de neutrofile, valori crescute ale fosfatazei alcaline, valori scăzute ale albuminei sanguine, valori crescute ale amilazei sanguine, valori crescute ale bilirubinei sanguine, creșterea colesterolemiei, valori crescute ale creatininei sanguine, creșterea valorilor glicemiei, valori crescute ale azotului ureic sanguin, valori crescute ale creatinfosfokinazei, creșterea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar, glucozurie, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mare, creșterea raportului normalizat internațional, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mică, scăderea numărului de trombocite, hematurie, creșterea circumferinței taliei, creștere ponderală, scăderea numărului de leucocite
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	supradozaj accidental

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studiile cu raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi, au fost raportate neoplazii la pacienții tratați anterior și la cei netratați anterior, la care s-a inițiat tratament cu raltegravir împreună cu alte medicamente antiretrovirale. Tipurile și frecvențele neoplaziilor specifice au fost cele anticipate pentru populația cu imunodeficiență severă. Riscul dezvoltării neoplaziilor în aceste studii a fost similar la grupul la care s-a administrat raltegravir și la grupul la care s-au administrat comparatori.

La pacienții tratați cu raltegravir au fost observate modificări de laborator de gradul 2-4 ale valorilor creatinkinazei. Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. A se utiliza cu precauție la pacienții care au avut miopatie sau rabdomioliză în antecedente sau care prezintă orice risc predispozant, inclusiv administrarea altor medicamente asociate cu aceste afecțiuni (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în mod particular la pacienți cu factori de risc cunoscuți, boală în stadiu avansat cauzată de HIV sau expunere pe termen lung la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora nu este cunoscută (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști asimptomatici

sau reziduali. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatită autoimună); cu toate acestea, timpul raportat până la momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pentru fiecare dintre următoarele reacții adverse clinice a existat cel puțin o apariție gravă: herpes genital, anemie, sindrom de reactivare imună, depresie, tulburări mentale, tentativă de suicid, gastrită, hepatită, insuficiență renală, supradozaj accidental.

În studii clinice la pacienți tratați anterior, erupția cutanată tranzitorie, indiferent de cauzalitate, a fost mai frecvent observată în cazul schemelor terapeutice conținând raltegravir și darunavir în comparație cu cele conținând raltegravir fără darunavir sau darunavir fără raltegravir. Erupția cutanată tranzitorie, considerată de investigator ca având legătură cu medicamentul administrat, a apărut cu frecvențe similare. Frecvențele de apariție ale erupției cutanate tranzitorii (bazate pe cauzalitate) corelate cu expunerea la medicament, au fost 10,9, 4,2 și, respectiv, 3,8 la 100 pacienți-ani (PYR); iar pentru erupția cutanată tranzitorie corelată cu medicamentul administrat frecvențele de apariție au fost 2,4, 1,1 și, respectiv, 2,3 la 100 PYR. Erupțiile cutanate tranzitorii observate în studiile clinice au fost ușoare până la moderate ca severitate și nu determinat întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pacienți infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C

În studiile clinice, 79 pacienți au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic B, 84 au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic C, și 8 pacienți au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic B și cu virusul hepatitic C, cărora li s-a administrat raltegravir în asociere cu alte medicamente împotriva virusului HIV-1. În studiile clinice la pacienți tratați anterior, BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2 (Protocol 018 și Protocol 019), 16% dintre toți pacienții (114/699) au fost infectați concomitent; în studiile la pacienți netratați anterior, STARTMRK (Protocol 021) și ONCEMRK (Protocol 292), 6% (34/563) și respectiv, 2,9% (23/797) au fost infectați concomitent. În general, profilul de siguranță al raltegravir la pacienții infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C a fost similar cu cel înregistrat la pacienții care nu au fost infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C, deși frecvența abaterii de la valorile normale ale ASAT și ALAT a fost ceva mai mare în subgrupul infectat concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C.

La 96 săptămâni, la pacienții tratați anterior, modificări de laborator de gradul 2 sau mai mare, reprezentând o agravare a modificărilor valorilor ASAT, ALAT sau bilirubinei totale față de valorile inițiale, s-au înregistrat la 29%, 34% și, respectiv, 13% dintre pacienții infectați concomitent cărora li s-a administrat raltegravir comparativ cu 11%, 10% și 9% dintre toți ceilalți pacienți cărora li s-a administrat raltegravir. La 240-săptămâni, la pacienții netratați anterior, modificări de laborator de gradul 2 sau mai mare, reprezentând o agravare a modificărilor valorilor ASAT, ALAT sau bilirubinei totale față de valorile inițiale, s-au înregistrat la 22%, 44% și, respectiv, 17% dintre pacienții infectați concomitent cărora li s-a administrat raltegravir comparativ cu 13%, 13% și 5% dintre toți ceilalți pacienți cărora li s-a administrat raltegravir.

Copii și adolescenți

ISENTRESS 600 mg comprimate filmate nu a fost studiat la pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani

Raltegravir administrat de două ori pe zi a fost studiat la 126 copii și adolescenți infectați cu HIV-1, tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în studiul IMPAACT P1066 (vezi pct. 5.1 și 5.2). La 96 dintre cei 126 pacienți li s-a administrat doza recomandată de raltegravir de două ori pe zi.

La acești 96 copii și adolescenți, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse cauzate de medicament până la săptămâna 48 au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Un pacient a prezentat reacții adverse clinice de gradul 3 cauzate de medicament, hiperactivitate psihomotorie, comportament neobișnuit și insomnie; un pacient a prezentat o erupție cutanată tranzitorie alergică gravă de gradul 2 cauzată de medicament.

Un pacient a prezentat rezultate anormale ale testelor de laborator cauzate de medicament, de gradul 4 pentru ASAT și de gradul 3 pentru ALAT, care au fost considerate grave.

Sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani

Raltegravir administrat de două ori pe zi a fost de asemenea studiat la 26 sugari și copii mici infectați cu HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în studiul IMPAACT P1066 (vezi pct. 5.1 și 5.2).

La acești 26 sugari și copii mici, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse cauzate de medicament până la săptămâna 48 au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Un pacient a prezentat o erupție cutanată tranzitorie alergică gravă de gradul 3 cauzată de medicament care a determinat întreruperea tratamentului.

Nou-născuți expuși la virusul HIV-1

În cadrul studiului IMPAACT P1110 (vezi pct. 5.2), sugarii care îndeplineau criteriile de eligibilitate aveau vârsta gestațională de 37 săptămâni și greutatea corporală de cel puțin 2 kg. La șaisprezece (16) nou-născuți li s-au administrat 2 doze de Isentress în primele 2 săptămâni din viață, și la 26 nou-născuți li s-a administrat doza zilnică timp de 6 săptămâni; toți au fost monitorizați timp de 24 săptămâni. Nu au existat reacții adverse clinice produse de medicament și au apărut trei reacții adverse produse de medicament asupra analizelor de laborator (una a fost o neutropenie trecătoare de gradul 4 la subiecții cărora li s-a administrat medicație care conține zidovudină cu scopul prevenției transmiterii virusului de la mama la copil (PMTCT - *prevention of mother to child transmission*) și două creșteri ale valorilor bilirubinei (una pentru fiecare grad, gradul 1 și gradul 2) care nu au fost considerate grave și care nu au solicitat tratament specific).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice referitoare la tratamentul supradozelor cu raltegravir.

În cazul unui supradozaj, este recomandată utilizarea măsurilor de suport standard, cum sunt, îndepărtarea medicamentului neabsorbit din tractul gastro-intestinal, instituirea monitorizării clinice (inclusiv efectuarea unei electrocardiografe) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului de suport. Trebuie luat în considerare faptul că raltegravir este disponibil pentru utilizare clinică sub formă de sare de potasiu. Nu se cunoaște măsura în care raltegravir poate fi dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de integrază, codul ATC: J05AJ01.

Mecanism de acțiune

Raltegravir este un inhibitor al transferului catenar al integrazei, activ împotriva Virusului Imunodeficienței Umane (HIV-1). Raltegravir inhibă activitatea catalitică a integrazei, o enzimă care

codifică HIV, necesară replicării virale. Inhibarea integrazei împiedică inserția covalentă sau integrarea genomului HIV în genomul celulei gazdă. Genomul HIV care nu reușește să se integreze nu poate induce formarea de noi particule virale infecțioase, astfel încât inhibarea integrării împiedică propagarea infecției virale.

Activitatea antivirală *in vitro*

Raltegravir la concentrații de 31 ± 20 nM a determinat inhibarea în proporție de 95% (II_{95}) a replicării HIV-1 (comparativ cu o cultură netratată, infectată viral) în culturile celulare de limfocite T umane infectate cu varianta H9IIIB a liniei celulare adaptate a HIV-1. În plus, raltegravirul a inhibat replicarea virală în culturi de celule mononucleare sanguine periferice umane, activate de mitogeni, infectate cu diverse tulpini primare izolate clinic ale HIV-1, inclusiv tulpini izolate din 5 subtipuri non-B și tulpini izolate rezistente la inhibitori de reverstrascriptază și inhibitori de protează. Într-un test pe un singur ciclu de infecție, raltegravirul a inhibat infectarea cu 23 tulpini izolate ale HIV, reprezentând 5 subtipuri non-B și 5 forme recombinante circulante, cu valori ale CI_{50} cuprinse între 5 și 12 nM.

Rezistența

Cele mai multe virusuri izolate de la pacienții la care tratamentul cu raltegravir a eșuat au prezentat un nivel ridicat al rezistenței la raltegravir, determinată de apariția a două sau mai multe mutații la nivelul integrazei. Cele mai multe au prezentat o mutație specifică la nivelul aminoacidului 155 (N155 modificat la H), aminoacidului 148 (Q148 modificat la H, K sau R) sau aminoacidului 143 (Y143 modificat la H, C sau R) împreună cu una sau mai multe mutații suplimentare la nivelul integrazei (de exemplu, L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutațiile specifice scad sensibilitatea virală la raltegravir, iar adăugarea altor mutații determină o scădere suplimentară a sensibilității la raltegravir. Factorii care au redus probabilitatea de dezvoltare a rezistenței au inclus încărcătura virală mai mică la momentul inițial și utilizarea altor medicamente antiretrovirale active. Mutațiile care determină rezistență la raltegravir, conferă în general rezistență și la elvitegravir, un alt inhibitor al transferului catenar al integrazei. Mutațiile la nivelul aminoacidului 143 conferă o rezistență mai mare la raltegravir decât la elvitegravir și mutația E92Q conferă o rezistență mai mare la elvitegravir decât la raltegravir. Virusurile care prezintă o mutație la nivelul aminoacidului 148, împreună cu una sau mai multe mutații care determină rezistență la raltegravir, pot de asemenea să prezinte rezistență semnificativă clinic la dolutegravir.

Experiența clinică

Dovada eficacității raltegravir a fost bazată pe analiza datelor din săptămâna 96 din două studii clinice, randomizate, de tip dublu orb, controlate cu placebo, (BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2, protocoalele 018 și 019), la pacienți adulți, infectați cu HIV-1, tratați anterior cu medicamente antiretrovirale și pe analiza datelor din săptămâna 240 dintr-un studiu clinic, randomizat, de tip dublu orb, cu comparator activ (STARTMRK, Protocol 021) la pacienți adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior dar și pe baza analizei datelor din săptămâna 96 dintr-un studiu clinic randomizat, de tip dublu orb, cu comparator activ (ONCEMRK, Protocol 292) la pacienți adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale.

Eficacitate

La pacienții adulți tratați anterior (400 mg de două ori pe zi)

BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2 (studii clinice multicentrice, randomizate, de tip dublu orb, controlate cu placebo) au evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravir în doză de 400 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo în asociere cu un tratament de fond optimizat (optimized background therapy - OBT), la pacienți infectați cu HIV, în vârstă de 16 ani sau mai mult, cu rezistență documentată la cel puțin 1 medicament din fiecare dintre cele 3 clase (INRT, INNRT și IP) de terapii antiretrovirale. Înainte de randomizare, OBT au fost selecționate de către investigator pe baza tratamentului anterior urmat de pacient, precum și a testării inițiale genotipice și fenotipice a rezistenței virale.

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă), și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi și cel la care s-a administrat placebo. Pacienții au fost expuși anterior tratamentului cu antiretrovirale cu o valoare mediană de 12 antiretrovirale, pentru o perioadă având valoarea mediană de 10 ani. O valoare mediană de 4 TAR-uri a fost utilizată în OBT.

Rezultatele analizei din săptămâna 48 și săptămâna 96

În Tabelul 2 sunt indicate rezultatele durabile ale analizei combinate din săptămâna 48 și săptămâna 96 obținute în studiile BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2, pentru pacienții cărora li s-a administrat doza recomandată de raltegravir 400 mg de două ori pe zi.

Tabelul 2
Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 96

Parametrul	48 săptămâni		96 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent ARN-HIV < 400 copii/ml (Î 95%)				
Toți pacienții [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100000 copii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celule/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 și mai mult	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (Î 95%)				
Toți pacienții [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100000 copii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celule/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 și mai mult	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Variația medie a numărului de celule CD4 (Î 95%), celule/mm³				
Toți pacienții [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100000 copii/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)

BENCHMRK 1 și 2 cumulate		48 săptămâni		96 săptămâni	
Parametrul		Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
celule/mm ³	> 50 și ≤ 200	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
	> 200 celule/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Scor de sensibilitate (SSG) §					
	0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
	1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
	2 și mai mult	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (II) asociat.

‡ În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virologic au fost considerate începând cu procentul < 400 și 50 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virologic modificările față de valorile inițiale.

§ Scorul de sensibilitate genotipică (SSG) a fost definit ca numărul total de antiretrovirale orale din cadrul tratamentului de fond optimizat (OBT) la care izolatul viral al unui pacient a prezentat sensibilitate genotipică, pe baza testului de rezistență genotipică. Utilizarea enfuvirtidei în OBT la pacienții netratați anterior cu enfuvirtidă a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT. În mod similar, utilizarea darunavirului în OBT la pacienții netratați anterior cu darunavir a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT.

La administrarea raltegravir s-au obținut răspunsuri virologice (utilizând interpretarea tratament incomplet = eșec) cu valori ale ARN-HIV < 50 copii/ml la 61,7% dintre pacienți în săptămâna 16, la 62,1% în săptămâna 48 și la 57,0% în săptămâna 96. Unii pacienți au prezentat rebound viral între săptămâna 16 și săptămâna 96. Factorii asociați eșecului includ o încărcătură virală inițială mare și OBT care nu a inclus cel puțin un medicament puternic activ.

Trecerea la raltegravir (400 mg de două ori pe zi)

Studiile SWITCHMRK 1 și 2 (protocoalele 032 și 033) au evaluat pacienți infectați cu HIV cărora li s-a administrat tratament supresiv (valorile de control ale ARN-HIV < 50 copii/ml; schemă terapeutică stabilă > 3 luni) cu lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimate de două ori pe zi plus cel puțin 2 inhibitori nucleozidici de revers transcriptază și randomizați 1:1 pentru a continua cu lopinavir (+) ritonavir 2 comprimate de două ori pe zi (n=174 și respectiv n=178) sau pentru a înlocui lopinavir (+) ritonavir cu raltegravir 400 mg de două ori pe zi (n=174 și respectiv n=176). Pacienții cu antecedente de eșec al răspunsului virologic nu au fost excluși și nici numărul de tratamente antiretrovirale anterioare nu a fost limitat.

Aceste studii au fost încheiate după analiza eficacității primare în săptămâna 24 deoarece nu au reușit să demonstreze non-inferioritatea raltegravirului față de lopinavir (+) ritonavir. În ambele studii, în săptămâna 24, a fost menținută o supresie a valorilor ARN HIV la mai puțin de 50 copii/ml la 84,4% din grupul la care s-a administrat raltegravir, față de 90,6% din grupul la care s-a administrat lopinavir (+) ritonavir, (tratament incomplet = eșec). Vezi pct. 4.4 cu privire la necesitatea de a administra raltegravir împreună cu alte două medicamente active.

Pacienți adulți netratați anterior (400 mg de două ori pe zi)

STARTMRK (studiu clinic multicentric, randomizat, de tip dublu-orb, controlat cu comparator activ) a evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravir 400 mg de două ori pe zi comparativ cu efavirenz 600 mg administrat la ora de culcare, în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil, la pacienți netratați anterior infectați cu HIV cu valori ale ARN HIV > 5000 copii/ml. Randomizarea a fost stratificată prin controlul valorilor ARN HIV (≤ 50000 copii/ml; și > 50000 copii/ml) și pe baza statusului hepatitei B sau C (pozitiv sau negativ).

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă) și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi și grupul la care s-a administrat efavirenz 600 mg la ora de culcare.

Rezultatele analizei din săptămâna 48 și săptămâna 240

Cu privire la criteriul principal final de eficacitate, proporția de pacienți care a obținut valori ale ARN HIV < 50 copii/ml în săptămâna 48 a fost 241/280 (86,1%) în grupul la care s-a administrat raltegravir și 230/281 (81,9%) în grupul la care s-a administrat efavirenz. Diferența dintre tratamente (raltegravir – efavirenz) a fost 4,2% cu un ÎI95% asociat de (-1,9, 10,3) stabilind că raltegravir este non-inferior efavirenzului (valoarea p de non-inferioritate < 0,001). Diferența dintre tratamente (raltegravir – efavirenz) din săptămâna 240 a fost 9,5% cu un ÎI95% asociat de (1,7, 17,3). Rezultatele din săptămâna 48 și săptămâna 240 pentru pacienții tratați cu doza recomandată de raltegravir 400 mg de două ori pe zi, din studiul STARTMRK, sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3
Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 240

Parametrul	48 săptămâni		240 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (Î95%)				
Toți pacienții†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Caracteristici inițiale‡				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100000 copii/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Număr celule CD4	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
≤ 50 celule/mm ³				
> 50 și	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 celule/mm ³				
> 200 celule/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtip viral clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Non-clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Variația medie a numărului de celule CD4 (Î95%), celule/mm³				
Toți pacienții‡	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Caracteristici inițiale‡				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100000 copii/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Număr celule CD4	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
≤ 50 celule/mm ³				
> 50 și	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 celule/mm ³				
> 200 celule/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtip viral Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (Î) asociat.

‡ În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virologic au fost considerate începând cu procentul < 400 și 50 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virologic modificările față de valorile inițiale.

Notă: Analiza se bazează pe toate datele disponibile.

Raltegravir și efavirenz au fost administrate în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil.

Pacienți adulți netratați anterior (1200 mg [2 x 600 mg] o dată pe zi)

Studiul ONCEMRK (studiu clinic multicentric, randomizat, de tip dublu-orb, controlat cu comparator activ; Protocol 292) a evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravir 1200 mg o dată pe zi + emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil, comparativ cu raltegravir 400 mg de două ori pe zi în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil, la pacienții infectați cu HIV netratați anterior cu valori ale ARN HIV > 1000 copii/ml. Randomizarea a fost stratificată prin controlul valorilor ARN HIV (≤ 100000 copii/ml; și > 100000 copii/ml) și prin statusul hepatitei B sau C

(pozitiv sau negativ).

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă) și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 1200 mg o dată pe zi și grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi.

Rezultatele analizelor din săptămâna 48 și săptămâna 96

Cu privire la criteriul principal final de eficacitate, proporția de pacienți care a obținut valori ale ARN HIV < 40 copii/ml în săptămâna 48 a fost de 472/531(88,9%) în grupul la care s-a administrat raltegravir 1200 mg o dată pe zi și de 235/266 (88,3%) în grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi. Diferența dintre tratament (raltegravir 1200 mg o dată pe zi – raltegravir 400 mg de două ori pe zi) a fost de 0,5% cu un Î95% asociat de (-4,2, 5.2) stabilind că raltegravir 1200 mg o dată pe zi este non-inferior raltegravirului 400 mg de două ori pe zi.

În săptămâna 96, proporția de pacienți care a obținut valori ale ARN HIV < 40 copii/ml a fost de 433/531(81,5%) în grupul la care s-a administrat raltegravir 1200 mg o dată pe zi și 213/266 (80,1%) în grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi. Diferența dintre tratamente (raltegravir 1200 mg o dată pe zi - raltegravir 400 mg de două ori pe zi) a fost de 1,5% cu un Î95% asociat de (-4,4, 7,3). Rezultatele analizelor din săptămâna 48 și săptămâna 96 din studiul clinic ONCEMRK sunt prezente în Tabelul 4.

Tabelul 4
Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 96

Parametrul	48 săptămâni		96 săptămâni	
	Raltegravir 600 mg (1200 mg o dată pe zi) (N = 531)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1200 mg o dată pe zi) (N = 531)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 266)
Procent HIV-RNA < 40 copii/ml (Î95 %)				
Toți pacienții [†]	88,9 (85,9, 91,4)	88,3 (83,9, 91,9)	81,5 (78, 84,8)	80,1 (74,8, 84,7)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	86,7 (80, 91,8)	83,8 (73,4, 91,3)	84,7 (77,5, 90,3)	82,9 (72, 90,8)
≤ 100000 copii/ml	97,2 (94,9, 98,7)	97,7 (94,3, 99,4)	91,9 (88,5, 94,5)	93 (89,1, 97,1)
Număr celule CD4 ≤ 200 celule/mm ³	85,1 (74,3, 92,6)	87,9 (71,8, 96,6)	79 (66,8, 88,3)	80 (61,4, 92,3)
> 200 celule/mm ³	95,6 (93,2, 97,3)	94,5 (90,6, 97,1)	91,4 (88,3, 93,9)	92,2 (87,6, 95,5)
Subtip viral clade B	94,6 (91,4, 96,8)	93,7 (89, 96,8)	90 (86, 93,2)	88,9 (83, 93,3)
Non-Clade B	93,6 (89,1, 96,6)	93,2 (84,9, 97,8)	89,5 (84,1, 93,6)	94,4 (86,2, 98,4)
Variația medie a numărului de celule CD4 (Î95%), celule/mm³				
Toți pacienții [‡]	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
≤ 100000 copii/ml	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
Număr celule CD4 ≤ 200 celule/mm ³	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
> 200 celule/mm ³	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)
Subtip viral clade B	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
Non-Clade B	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)

[†] Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (Î) asociat.

[‡] În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virologic au fost considerate începând cu procentul < 40 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, modificările față de valorile inițiale au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virologic.

Raltegravir 1200 mg în doză unică și raltegravir 400 mg de două ori pe zi au fost administrate în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Așa cum a fost demonstrat la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat pe cale orală doze unice de raltegravir în condiții de repaus alimentar, raltegravir este rapid absorbit având $t_{\max}$ de aproximativ 3 ore după administrarea dozei. ASC și $C_{\max}$ pentru raltegravir cresc proporțional cu doza, la doze cuprinse între 100 mg și 1600 mg. $C_{12 \text{ ore}}$ a raltegravirului crește proporțional cu doza, la doze cuprinse între 100 mg și 800 mg și crește ceva mai puțin decât proporțional cu doza, la doze cuprinse între 100 mg și 1600 mg.

Prin administrarea în două prize zilnice, starea farmacocinetică de echilibru este obținută rapid, aproximativ în primele 2 zile de administrare. Acumularea este minimă sau absentă în ASC și $C_{\max}$ și sunt dovezi de acumulare ușoară în $C_{12 \text{ ore}}$. Biodisponibilitatea absolută a raltegravirului nu a fost determinată.

Doza de raltegravir 1200 mg administrată o dată pe zi este rapid absorbit cu o valoare mediană a $T_{\max}$ ~1,5 până la 2 ore, în condiții de repaus alimentar și determină un vârf de absorbție ascuțit cu o valoare mai mare a $C_{\max}$ comparativ cu administrarea raltegravir de două ori pe zi (1 comprimat de 400 mg de două ori pe zi). Suplimentar, comprimatul care conține raltegravir 600 mg utilizat în schema terapeutică cu doza de 1200 mg (2 x 600 mg) administrată o dată pe zi are o biodisponibilitate relativă mai mare (cu 21 până la 66%) față de forma farmaceutică care conține raltegravir 400 mg. Odată absorbite, ambele forme farmaceutice de raltegravir prezintă proprietăți farmacocinetice sistemice similare. La pacienți, după administrarea unei doze de raltegravir de 1200 mg o dată pe zi, ASC_{0-24} la starea de echilibru a fost de 53,7 h·μM, C_{24} a fost 75,6 nM și valoarea mediană a $T_{\max}$ a fost de 1,5 h.

Comprimatul care conține raltegravir 400 mg, administrat de două ori pe zi poate fi luat cu sau fără alimente. În studiile pivot privind siguranța și eficacitatea raltegravirului la pacienți infectați cu HIV, raltegravir a fost administrat indiferent de ingestia de alimente. Administrarea unor doze repetate de raltegravir după o masă cu conținut moderat de grăsimi, nu a afectat într-un mod semnificativ clinic ASC pentru raltegravir, dar s-a înregistrat o creștere de 13% într-o perioadă de repaus alimentar. După o masă cu conținut moderat de grăsimi, valoarea $C_{12 \text{ ore}}$ a raltegravirului a fost cu 66% mai mare și valoarea $C_{\max}$ a fost cu 5% mai mare comparativ cu valorile obținute după o perioadă de repaus alimentar. Administrarea de raltegravir după o masă bogată în grăsimi a crescut ASC și $C_{\max}$ de aproximativ 2 ori și a crescut $C_{12 \text{ ore}}$ de 4,1 ori. Administrarea de raltegravir după o masă cu conținut scăzut de grăsimi a scăzut ASC cu 46% și respectiv $C_{\max}$ cu 52%; $C_{12 \text{ ore}}$ a fost în esență neschimbat. Comparativ cu perioada de repaus alimentar, mâncarea pare să crească variabilitatea farmacocinetică.

Comprimatul care conține raltegravir 600 mg (2 x 600 mg o dată pe zi) poate fi administrat cu sau fără alimente. Studiul de evaluare a efectului alimentelor asupra unei doze unice a demonstrat că doza de 1200 mg administrată o dată pe zi împreună cu alimente, a avut efecte similare sau mai scăzute atunci când a fost administrată în condițiile unor mese cu conținut crescut de grăsimi și cu conținut scăzut de grăsimi comparativ cu doza de 400 mg administrată de două ori pe zi. Doza de raltegravir 1200 mg administrată o dată pe zi împreună cu o masă cu conținut scăzut de grăsimi a dus la o scădere de 42% a $ASC_{0-\text{ultimul}}$, la o scădere de 52% a $C_{\max}$ și o scădere de 16% a $C_{12 \text{ ore}}$. Administrarea împreună cu o masă cu conținut crescut de grăsimi a condus la o creștere de 1,9%, a $ASC_{0-\text{ultimul}}$, la o scădere de 28% a $C_{\max}$ și o scădere de 12% a $C_{12 \text{ ore}}$.

Global, a fost observată o variabilitate importantă a farmacocineticii raltegravirului. În studiile BENCHMRK 1 și 2 în care a fost observat $C_{12 \text{ ore}}$, coeficientul de variație (CV - *coeficientul de variație*) pentru variabilitatea interindividuală a fost 212% și CV pentru variabilitatea intraindividuală a fost 122%. Surse ale variabilității pot include diferențe în ceea ce privește administrarea concomitentă cu alimente sau cu medicamente.

Distribuție

Pentru concentrații plasmatice cuprinse între 2 și 10 μM , raltegravirul se leagă în proporție de aproximativ 83% de proteinele plasmatice umane.

La șobolani, raltegravirul a traversat cu ușurință placenta, dar nu a penetrat bariera hematoencefalică într-o proporție semnificativă.

În două studii efectuate la pacienți infectați cu HIV-1 cărora li s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi, raltegravirul a fost detectat cu ușurință în lichidul cefalorahidian. În primul studiu ($n=18$), concentrația mediană în lichidul cefalorahidian a fost 5,8% (cuprinsă între 1 și 53,5%) din concentrația plasmatică corespunzătoare. În al doilea studiu ($n=16$), concentrația mediană în lichidul cefalorahidian a fost 3% (cuprinsă între 1 și 61%) din concentrația plasmatică corespunzătoare. Aceste proporții mediane sunt de aproximativ 3 până la 6 ori mai scăzute decât fracția liberă de raltegravir din plasmă.

Metabolizare și eliminare

Timpul aparent de înjumătățire prin eliminare al raltegravirului este de aproximativ 9 ore, cu o fază α mai scurtă a timpului de înjumătățire (~ 1 oră) responsabilă pentru o mare parte din ASC. După administrarea unei doze orale de raltegravir marcat radioactiv, aproximativ 51% și 32% din doză a fost excretată în materiile fecale și, respectiv, în urină. În materiile fecale a fost identificat numai raltegravirul, majoritatea fiind derivat probabil din hidroliza raltegravirului-glucuronoconjugat excretat în bilă, așa cum s-a observat în studiile preclinice. În urină au fost detectați doi compuși, raltegravirul și raltegravirul-glucuronoconjugat, reprezentând 9% și, respectiv, 23% din doză. Principalul compus circulant a fost raltegravirul, reprezentând aproximativ 70% din radioactivitatea totală; restul de radioactivitate plasmatică a fost atribuită raltegravirului-glucuronoconjugat. Studii clinice care au utilizat inhibitori chimici izoformo-selectivi și UDP-glucuronoziltransferazele (UGT) ADNc-exprimate au indicat faptul că UGT1A1 este principala enzimă responsabilă de formarea raltegravirului-glucuronoconjugat. Astfel, datele indică faptul că principalul mecanism al clearance-ului raltegravirului la om este glucuronoconjugarea mediată de UGT1A1.

Polimorfismul UGT1A1

Prin compararea a 30 subiecți cu genotip $*28/*28$ cu 27 subiecți cu genotip sălbatic, valoarea mediei geometrice ($\text{Î}90\%$) a ASC a fost 1,41 (0,96, 2,09) și valoarea mediei geometrice a $C_{12 \text{ ore}}$ a fost 1,91 (1,43, 2,55). La subiecții cu activitate redusă a UGT1A1 datorată polimorfismului genetic nu este necesară ajustarea dozei.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pe baza unui studiu comparativ privind formele farmaceutice la voluntari adulți sănătoși, comprimatul masticabil și granulele pentru suspensie orală au o biodisponibilitate orală mai mare comparativ cu cea a comprimatului de 400 mg. În acest studiu, administrarea comprimatului masticabil împreună cu o masă cu conținut crescut de grăsimi a condus la o scădere în medie cu 6% a ASC, o scădere cu 62% a C_{max} și o creștere cu 188% a $C_{12 \text{ ore}}$ comparativ cu administrarea în stare de repaus alimentar. Administrarea comprimatului masticabil împreună cu o masă cu conținut crescut de grăsimi nu afectează farmacocinetica raltegravirului într-un mod semnificativ clinic și comprimatul masticabil poate fi administrat indiferent de ingestia de alimente. Efectul alimentelor asupra granulelor pentru suspensie orală nu a fost studiat.

Tabelul 5 prezintă parametrii farmacocinetici pentru comprimatul de 400 mg, comprimatul masticabil și granulele pentru suspensie orală, în funcție de greutatea corporală.

Tabelul 5

Parametri farmacocinetici pentru raltegravir după administrarea dozelor de la pct. 4.2 în studiul IMPAACT P1066, (excluzând nou-născuții)

Greutatea corporală	Formulation	Doza	N*	Geometric mean (%CV*) AUC _{0-12hr} (μM•hr)	Geometric mean (%CV*) C _{12hr} (nM)
≥ 25 kg	Comprimat filmat	400 mg de două ori pe zi	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥ 25 kg	Comprimat masticabil	Doză în funcție de greutatea corporală, vezi tabelul cu doze pentru comprimatul masticabil	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 până la mai puțin de 25 kg	Comprimat masticabil	Doză în funcție de greutatea corporală, vezi tabelul cu doze pentru comprimatul masticabil	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 până la mai puțin de 20 kg	Suspensie orală	Doză în funcție de greutatea corporală, vezi tabelul cu doze pentru suspensie orală	19	24,5 (43%)	113 (69%)
*Numărul de pacienți cu rezultate farmacocinetice (FC) intensive la doza finală recomandată.					
†Coeficient geometric de variație.					

Vârșnici

În intervalul de vârstă studiat, la administrarea raltegravir 400 mg de două ori pe zi, nu a fost observat niciun efect semnificativ clinic al vârstei asupra farmacocineticii raltegravir. În studiul clinic ONCEMRK în intervalul de vârstă studiat la care s-a administrat raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg), nu a fost observat niciun efect semnificativ clinic.

Sex, rasă, etnie și greutate corporală

În cazul administrării de raltegravir 400 mg de două ori pe zi la adulți nu au fost observate diferențe farmacocinetice semnificative datorate sexului, rasei, etniei sau greutății corporale și nici efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii raltegravirului. Analiza populației PK a demonstrat de asemenea că sexul, rasa, etnia și greutatea corporală nu au produs influențe semnificative clinic asupra raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) administrat o dată pe zi.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al medicamentelor netransformate reprezintă o cale mică de eliminare. La adulți, nu au fost observate diferențe farmacocinetice semnificative clinic între pacienții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși (vezi pct. 4.2 din RCP-ul comprimatului de 400 mg administrat de două ori pe zi). Administrarea unei doze înainte de dializă trebuie evitată deoarece nu se cunoaște măsura în care raltegravirul poate fi dializat. Pentru raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi nu a fost realizat niciun studiu de evaluare a insuficienței renale, cu toate acestea, pe baza rezultatelor obținute pentru comprimatul de 400 mg administrat de două ori pe zi, nu se așteaptă niciun efect semnificativ clinic.

Insuficiență hepatică

Raltegravir este eliminat în principal prin glucuronoconjugare la nivel hepatic. La adulți, nu au fost observate diferențe farmacocinetice semnificative clinic între pacienții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii raltegravirului nu a fost studiat (vezi pct. 4.2 și 4.4 din RCP-ul comprimatului de 400 mg administrat de două ori pe zi). Pentru raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi nu a fost realizat niciun studiu de evaluare a insuficienței hepatice, cu toate acestea, pe baza rezultatelor obținute pentru comprimatul de 400 mg administrat de două ori pe zi, nu se așteaptă niciun efect semnificativ clinic pentru insuficiența hepatică ușoară sau moderată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii non-clinice de toxicitate, inclusiv studii convenționale pentru a evalua siguranța farmacologică, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra dezvoltării și toxicitatea juvenilă au fost efectuate cu raltegravir la șoareci, șobolani, câini și iepuri. Efectele expunerii la doze suficient de mari față de nivelurile de expunere clinică nu indică niciun risc special pentru om.

Mutageneza

În testele de evaluare a mutagenezei microbiene *in vitro* (Ames), în evaluările privind scindarea ADN-ului prin eluție alcalină *in vitro* și în studiile privind aberațiile cromozomiale *in vitro* și *in vivo* nu au fost observate dovezi ale mutagenezei sau genotoxicității.

Carcinogenitate

Un studiu de carcinogenitate pentru raltegravir efectuat la șoareci nu a arătat niciun potențial carcinogen. La cele mai mari doze administrate, 400 mg/kg și zi la femele și 250 mg/kg și zi la masculi, expunerea sistemică a fost similară cu cea obținută la doza clinică de 1200 mg administrată o dată pe zi. La șobolani, au fost identificate tumori (carcinom cu celule scuamoase) nazale/rinofaringiene la doze de 300 și 600 mg/kg și zi la femele și 300 mg/kg și zi la masculi. Aceste neoplazii ar putea fi rezultatul depunerilor locale și/sau aspirării medicamentului prin mucoasa nazală/rinofaringiană în timpul administrării orale prin gavaj și a iritației și inflamației cronice consecutive; este probabil ca acestea să aibă relevanță limitată pentru utilizarea clinică urmărită. Pentru doza la care nu se observă efecte adverse (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*), expunerea sistemică a fost similară celei obținute la administrarea dozei clinice de 1200 mg o dată pe zi. Studiile clinice standard de genotoxicitate efectuate pentru evaluarea mutagenezei și clastogenității au fost negative.

Toxicitate asupra dezvoltării

Raltegravir nu a prezentat proprietăți teratogene în studiile de toxicitate asupra dezvoltării la șobolani și iepuri. O ușoară creștere a incidenței coastelor supranumerare, o variantă în procesul normal de dezvoltare, a fost observată la fetele de șobolan din femele expuse la raltegravir la doze de aproximativ 4,4 ori mai mari decât doza recomandată pentru om (DRO), pe baza ASC_{0-24 ore}. Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării la doze de 3,4 ori mai mari decât DRO. Rezultate similare nu au fost observate la iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

- Celuloză microcristalină
- Hipromeloză 2910
- Stearat de magneziu
- Croscarmeloză sodică

Învelișul comprimatului

- Lactoză monohidrat
- Hipromeloză 2910
- Dioxid de titan
- Triacetat de glicerină (Triacetină)
- Oxid galben de fer
- Oxid negru de fer

De asemenea, comprimatul poate conține urme de ceară carnauba.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flaconul bine închis, împreună cu un desicant, pentru a fi protejat împotriva umidității.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu un sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, sigiliu de inducție și un gel desicant din siliciu.

Sunt disponibile două mărimi de ambalaj: 1 flacon cu 60 comprimate și un ambalaj multiplu care conține 180 (3 flacoane a câte 60) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale de eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 decembrie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ISENTRESS 25 mg comprimate masticabile
ISENTRESS 100 mg comprimate masticabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat masticabil conține raltegravir 25 mg (sub formă de sare de potasiu).
Fiecare comprimat masticabil conține raltegravir 100 mg (sub formă de sare de potasiu).

Excipienți cu efect cunoscut pentru comprimatul masticabil de 25 mg:

Fiecare comprimat masticabil conține fructoză până la 0,54 mg, aspartam (E 951) până la 0,47 mg, zahăr până la 3,5 mg și sorbitol (E 420) până la 1,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut pentru comprimatul masticabil de 100 mg:

Fiecare comprimat masticabil conține fructoză până la 1,07 mg, aspartam (E 951) până la 0,93 mg, zahăr până la 7 mg și sorbitol (E 420) până la 2,9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat masticabil

Comprimat masticabil de 25 mg

Comprimat masticabil de culoare galben deschis, rotund, marcat cu logo-ul MSD pe o față și cu „473” pe cealaltă față.

Comprimat masticabil de 100 mg

Comprimat masticabil de culoare portocaliu deschis, cu formă ovală, gravat cu linie mediană pe ambele fețe, marcat cu logo-ul MSD și cu „477” pe o față și neinscripționat pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale de 50 mg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ISENTRESS este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) (vezi pct. 4.2, 4.4, 5.1 și 5.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

ISENTRESS trebuie utilizat în asociere cu alte tratamente antiretrovirale (TAR) active (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Doza maximă pentru comprimatul masticabil este de 300 mg de două ori pe zi.

Deoarece formele farmaceutice au profiluri farmacocinetice diferite, nici comprimatele masticabile, nici granulele pentru suspensie orală nu trebuie înlocuite cu comprimatul de 400 mg sau cu cel de

600 mg (vezi pct. 5.2). Comprimatele masticabile și granulele pentru suspensie orală nu au fost studiate la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani) sau adulți infectați cu HIV.

Copii și adolescenți

Pentru copii cu greutate corporală de cel puțin 11 kg, dozarea se face în funcție de greutatea corporală până la doza maximă de 300 mg, de două ori pe zi după cum este specificat în Tabelele 1 și 2.

Comprimatele masticabile sunt disponibile în concentrațiile de 25 mg și 100 mg comprimate cu linie mediană.

Vezi pct. 5.2 cu privire la datele limitate pe care se bazează aceste recomandări de doză.

Tabel 1

Doza recomandată* de ISENTRESS comprimate masticabile la copii și adolescenți cu greutate corporală mai mică de 25 kg

Greutate corporală (kg)	Doză	Număr de comprimate masticabile
25 până la mai puțin de 28	150 mg de două ori pe zi	1,5 x 100 mg [†] de două ori pe zi
28 până la mai puțin de 40	200 mg de două ori pe zi	2 x 100 mg de două ori pe zi
Cel puțin 40	300 mg de două ori pe zi	3 x 100 mg de două ori pe zi
*Doza recomandată în funcție de greutatea corporală pentru comprimatul masticabil se bazează pe aproximativ 6 mg/kg și doză de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).		
[†] Comprimatul masticabil de 100 mg poate fi divizat în doze egale de 50 mg. Cu toate acestea, ruperea comprimatelor trebuie evitată oricând este posibil.		

În cazul vârstei de cel puțin 4 săptămâni și greutății corporale de la cel puțin 3 kg până la mai puțin de 25 kg: dozarea se corelează cu greutatea, după cum este specificat în Tabelul 2.

Pentru pacienții cu greutatea corporală cuprinsă între 11 și 20 kg pot fi utilizate atât comprimatul masticabil cât și suspensia orală, după cum este specificat în Tabelul 2. Pacienții pot continua tratamentul cu suspensia orală atât timp cât au greutatea corporală mai mică de 20 kg. Consultați Tabelul 2 pentru dozajul potrivit (vezi pct. 5.1).

Tabelul 2

Doza recomandată* de ISENTRESS granule pentru suspensie orală și comprimate masticabile la copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și cu greutate corporală între 3 și 25 kg

Greutate corporală (kg)	Volum (doză) de suspensie ce urmează a fi administrat	Număr de comprimate masticabile
3 până la mai puțin de 4	2,5 ml (25 mg) de două ori pe zi	
4 până la mai puțin de 6	3 ml (30 mg) de două ori pe zi	
6 până la mai puțin de 8	4 ml (40 mg) de două ori pe zi	
8 până la mai puțin de 11	6 ml (60 mg) de două ori pe zi	
11 până la mai puțin de 14 [†]	8 ml (80 mg) de două ori pe zi	3 x 25 mg de două ori pe zi
14 până la mai puțin de 20 [†]	10 ml (100 mg) de două ori pe zi	1 x 100 mg de două ori pe zi
20 până la mai puțin de 25		1,5 x 100 mg [‡] de două ori pe zi
*Doza recomandată în funcție de greutatea corporală pentru comprimatul masticabil și pentru suspensia orală obținută cu 10 ml de apă se bazează pe aproximativ 6 mg/kg și doză de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).		
[†] Pentru greutate corporală cuprinsă între 11 și 20 kg poate fi folosită oricare dintre formele de prezentare.		
Notă: Comprimatele masticabile sunt disponibile sub formă de comprimate de 25 mg și de 100 mg.		
[‡] Comprimatul masticabil de 100 mg poate fi divizat în doze egale de 50 mg.		
Cu toate acestea, ruperea comprimatelor trebuie evitată oricând este posibil.		

Nu sunt disponibile date la nou-născuții prematuri. Administrarea Isentress nu este recomandată la nou-născuții prematuri.

Pacienții trebuie instruiți să respecte programările consultațiilor la medic deoarece doza de ISENTRESS trebuie ajustată pe măsură ce copilul crește.

Sunt disponibile forme farmaceutice și concentrații suplimentare:

ISENTRESS este disponibil și sub formă de comprimate de 400 mg și sub formă de granule pentru suspensie orală. Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați RCP-urile pentru comprimatul de 400 mg și pentru granulele pentru suspensie orală.

Siguranța și eficacitatea raltegravir la nou-născuții prematuri (<37 săptămâni de gestație) și la nou-născuții cu greutate corporală scăzută la naștere (<2000 g) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date la această categorie de populație și nu se pot face recomandări privind dozele.

ISENTRESS este disponibil și sub formă de comprimat de 600 mg, recomandat pentru adulți, adolescenți și copii (cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg), pentru a fi administrat în doza de 1200 mg, o dată pe zi (două comprimate de 600 mg) la pacienți netratați anterior sau la pacienți care au prezentat supresie virologică în cadrul unei scheme terapeutice inițiale cu ISENTRESS 400 mg de două ori pe zi. Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați RCP-ul comprimatului de 600 mg.

Vârstnici

Informațiile privind utilizarea raltegravir la vârstnici sunt limitate (vezi pct. 5.2). Prin urmare, ISENTRESS trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei. Siguranța și eficacitatea administrării raltegravir la pacienți cu afecțiuni hepatice subiacente severe nu au fost stabilite. Prin urmare, ISENTRESS trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Administrare orală.

ISENTRESS comprimate masticabile poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Pacienții trebuie informați că tratamentul actual antiretroviral nu vindecă infecția HIV și nu s-a demonstrat că împiedică transmiterea HIV la alte persoane prin contaminare cu sânge.

Raltegravirul are o barieră genetică de rezistență relativ scăzută. De aceea, oricând este posibil, raltegravirul trebuie administrat cu alte două TAR active pentru a reduce la minimum potențialul de eșec al răspunsului virologic și de apariție a rezistenței (vezi pct. 5.1).

La pacienți netratați anterior, datele din studii clinice cu privire la utilizarea raltegravirului sunt limitate la utilizarea în asociere cu doi inhibitori nucleotidici de revers transcriptază (INRT) (emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil).

Depresie

A fost raportată depresia, inclusiv ideea și comportamente suicidare, mai ales la pacienții cu antecedente de depresie sau boală psihică. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de depresie sau boală psihică.

Insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării raltegravir la pacienți cu afecțiuni hepatice subiacente severe. De aceea, raltegravir trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv cu hepatită cronică prezintă o frecvență crescută de tulburări ale funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați corespunzător practicii standard. În cazul în care există dovezi pentru agravarea bolii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Pacienții cu hepatită cronică B sau C, tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut pentru reacții adverse hepatice severe și cu potențial letal.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală cauzată de HIV în stadiu avansat și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști, determinând stări clinice grave sau agravarea ale simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții s-au observat în decursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinită cauzată de cytomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonie cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (cunoscut anterior ca *Pneumocystis carinii*). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și instituit tratament când este necesar.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatită autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Antiacide

Administrarea raltegravir concomitent cu antiacide pe bază de aluminiu și magneziu a avut ca rezultat scăderea concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului. Administrarea raltegravir concomitent cu antiacide pe bază de aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Rifampicină

Administrarea raltegravir concomitent cu inductori puternici ai uridin difosfat glucuronoziltransferazelor (UGT) 1A1 (de exemplu rifampicină) trebuie făcută cu precauție. Rifampicina scade concentrațiile plasmatice ale raltegravir; nu se cunoaște impactul asupra eficacității raltegravir. Cu toate acestea, dacă este inevitabilă administrarea concomitentă cu rifampicină, se poate lua în considerare dublarea dozei de raltegravir la adulți. Nu există date pentru a ghida administrarea raltegravir concomitent cu rifampicină la pacienți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.5).

Miopatie și rabdomioliză

S-au raportat cazuri de miopatie și rabdomioliză. A se utiliza cu precauție la pacienții care au avut antecedente de miopatie sau rabdomioliză sau care prezintă orice risc predispozant incluzând utilizarea de alte medicamente cunoscute ca fiind asociate cu aceste afecțiuni (vezi pct. 4.8).

Reacții cutanate severe și de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții cutanate severe, care pot pune viața în pericol și reacții cutanate letale la pacienții care utilizează raltegravir, în majoritatea cazurilor concomitent cu alte medicamente asociate cu aceste reacții. Acestea includ cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. De asemenea, au fost raportate reacții de hipersensibilitate și care s-au manifestat prin erupție cutanată tranzitorie, simptome generale și, uneori, disfuncție de organ, incluzând insuficiență hepatică. Se întrerupe imediat tratamentul cu raltegravir și alte medicamente suspectate dacă apar semne sau simptome de reacții cutanate severe sau reacții de hipersensibilitate (incluzând, dar nelimitându-se la, erupție cutanată tranzitorie severă sau erupție cutanată tranzitorie însoțită de febră, stare generală de rău, fatigabilitate, dureri musculare sau articulare, vezicule, leziuni orale, conjunctivită, edem facial, hepatită, eozinofilie, angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică incluzând aminotransferazele hepatice și trebuie inițiat tratamentul corespunzător. Întârzierea opririi tratamentului cu raltegravir sau cu alte medicamente suspectate după apariția erupției cutanate tranzitorii severe poate avea ca rezultat o reacție care pune viața în pericol.

Erupție cutanată tranzitorie

Erupția cutanată tranzitorie a apărut mai frecvent la pacienți tratați anterior cărora li s-au administrat scheme terapeutice conținând raltegravir și darunavir comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat raltegravir fără darunavir sau darunavir fără raltegravir (vezi pct. 4.8).

Comprimat masticabil de 25 mg

Fructoză

Acest medicament conține până la 0,54 mg fructoză per comprimat. Fructoza poate afecta dentiția.

Sorbitol

Acest medicament conține până la 1,5 mg sorbitol (E 420) per comprimat. Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Aspartam

Acest medicament conține aspartam (E 951), o sursă de fenilalanină. Fiecare comprimat masticabil de 25 mg conține până la 0,47 mg aspartam, care corespunde unui conținut de până la 0,05 mg fenilalanină. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilcetonurie.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Zahăr

Acest medicament conține până la 3,5 mg zahăr în fiecare comprimat masticabil de 25 mg. Poate dăuna dinților.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimat masticabil de 100 mg

Fructoză

Acest medicament conține până la 1,07 mg fructoză per comprimat.
Fructoza poate afecta dentiția.

Sorbitol

Acest medicament conține până la 2,9 mg sorbitol (E 420) per comprimat.
Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Aspartam

Acest medicament conține aspartam (E 951), o sursă de fenilalanină. Fiecare comprimat masticabil de 100 mg conține până la 0,93 mg aspartam, care corespunde unui conținut de până la 0,10 mg fenilalanină. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilcetonurie.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Zahăr

Acest medicament conține până la 7 mg zahăr în fiecare comprimat masticabil de 100 mg.
Poate dăuna dinților.
Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* arată că raltegravirul nu este un substrat al enzimelor citocromului P450 (CYP), nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A, nu inhibă UDP glucuroniltransferazele (UGT) 1A1 și 2B7, nu determină inducția CYP3A4 și nu inhibă transportul mediat de glicoproteina P. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca raltegravir să influențeze farmacocinetica medicamentelor care reprezintă substraturi ale acestor enzime sau ale glicoproteinei P.

Pe baza studiilor *in vitro* și *in vivo*, raltegravirul este eliminat în principal pe calea glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

În ceea ce privește farmacocinetica raltegravirului, a fost observată o variabilitate importantă interindividuală și intraindividuală.

Efectul raltegravirului asupra farmacocineticii altor medicamente

În studiile de interacțiune, raltegravirul nu a avut un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii următoarelor medicamente: etravirină, maraviroc, fumarat de tenofovir disoproxil, contraceptive hormonale, metadonă, midazolam sau boceprevir.

În unele studii, administrarea raltegravir în asociere cu darunavir a avut ca rezultat o scădere modestă a concentrațiilor plasmatice de darunavir; mecanismul acestui efect este necunoscut. Cu toate acestea,

efectul raltegravirului asupra concentrațiilor plasmatice de darunavir nu pare să fie semnificativ din punct de vedere clinic.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii raltegravirului

Cunoscându-se că raltegravir este metabolizat în principal pe calea UGT1A1, trebuie luate precauții când raltegravir se administrează concomitent cu inducitori puternici ai UGT1A1 (de exemplu rifampicină). Rifampicina reduce concentrațiile plasmatice ale raltegravir; nu se cunoaște impactul asupra eficacității raltegravir. Cu toate acestea, dacă este inevitabilă administrarea concomitentă cu rifampicină, se poate lua în considerare o dublare a dozei de raltegravir la adulți. Nu există date pentru a ghida administrarea concomitentă de raltegravir cu rifampicină la pacienți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.4). Nu se cunoaște impactul altor inducitori puternici ai enzimelor de metabolizare a medicamentelor, cum sunt fenitoina și fenobarbitalul, asupra UGT1A1. Inductori mai puțin potenți (de exemplu efavirenz, nevirapină, etravirină, rifabutină, glucocorticoizi, sunătoare, pioglitazonă) pot fi utilizați împreună cu doza recomandată de raltegravir.

Administrarea raltegravir în asociere cu medicamente cunoscute a fi inhibitori puternici ai UGT1A1 (de exemplu, atazanavir) poate crește concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. Inhibitori mai puțin puternici ai UGT1A1 (de exemplu, indinavir, saquinavir) pot crește, de asemenea, concentrațiile plasmatice ale raltegravirului, dar într-o mai mică măsură comparativ cu atazanavir. În plus, fumaratul de tenofovir disoproxil poate crește concentrațiile plasmatice ale raltegravirului, cu toate că mecanismul acestui efect nu este cunoscut (vezi Tabelul 3). În studii clinice, o proporție mare de pacienți a utilizat, în schemele terapeutice de fond optimizate, atazanavir și/sau fumarat de tenofovir disoproxil, ambele medicamente determinând creșteri ale concentrațiilor plasmatice de raltegravir. Profilul de siguranță observat la pacienții care au utilizat atazanavir și/sau fumarat de tenofovir disoproxil a fost în general similar profilului de siguranță observat la pacienții care nu au utilizat aceste medicamente. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei.

Administrarea raltegravir în asociere cu antiacide care conțin cationi metalici bivalenți poate reduce absorbția raltegravirului prin chelare, având ca rezultat o scădere a concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului. Administrarea unui antiacid pe bază de aluminiu și magneziu în decurs de 6 ore de la administrarea raltegravir a scăzut semnificativ concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. De aceea, administrarea raltegravir concomitent cu antiacide pe bază de aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată. Administrarea raltegravir în asociere cu un antiacid pe bază de carbonat de calciu a scăzut concentrațiile plasmatice ale raltegravirului; cu toate acestea, această interacțiune nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic. De aceea, la administrarea raltegravir concomitent cu antiacide care conțin carbonat de calciu nu este necesară ajustarea dozei.

Administrarea raltegravir în asociere cu alte medicamente care cresc pH-ul gastric (de exemplu omeprazol și famotidină) poate crește rata de absorbție a raltegravirului și poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului (vezi Tabelul 3). Profilurile de siguranță în subgrupul de pacienți din studiile de fază III care luau inhibitori de pompă de protoni sau antagoniști H₂ au fost comparabile cu ale celor care nu luau aceste antiacide. Prin urmare nu este necesară ajustarea dozei la administrarea în asociere cu inhibitori de pompă de protoni sau antagoniști H₂.

Toate studiile de interacțiune au fost efectuate la adulți.

Tabel 3

Date de interacțiune farmacocinetică la adulți

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIRETROVIRALE		
<i>Inhibitori de protează (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 41% raltegravir C _{12ore} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (inhibarea UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 24% raltegravir C _{12ore} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
<i>Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 36% raltegravir C _{12ore} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
etravirină (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 10% raltegravir C _{12ore} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (inducția UGT1A1) etravirină ASC ↑ 10% etravirină C _{12ore} ↑ 17% etravirină C _{max} ↑ 4%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de etravirină.
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază</i>		
fumarat de tenofovir disoproxil (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 49% raltegravir C _{12ore} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mecanism de interacțiune necunoscut) tenofovir ASC ↓ 10% tenofovir C _{24ore} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de fumarat de tenofovir disoproxil.
<i>Inhibitori CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 37% raltegravir C _{12ore} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mecanism de interacțiune necunoscut) maraviroc ASC ↓ 14% maraviroc C _{12ore} ↓ 10% maraviroc C _{max} ↓ 21%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de maraviroc.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIVIRALE VHC		
<i>Inhibitori de protează NS3/4A (IP)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↑ 4% raltegravir C _{12ore} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↓ 11% (mecanism de interacțiune necunoscut)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de boceprevir.
ANTIMICROBIENE		
<i>Antimicobacteriene</i>		
rifampicină (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 40% raltegravir C _{12ore} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (inducția UGT1A1)	Rifampicina reduce concentrațiile plasmatică ale raltegravir. Dacă administrarea concomitentă cu rifampicină este inevitabilă, se poate lua în considerare dublarea dozei de raltegravir (vezi pct. 4.4).
SEDATIVE		
midazolam (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	midazolam ASC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de midazolam. Aceste rezultate indică faptul că raltegravirul nu este un inductor sau un inhibitor al CYP3A4 și, astfel, nu este de așteptat ca raltegravirul să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIACIDE CATIONI METALICI		
antiacid hidroxid de aluminiu și magneziu (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 49% raltegravir C_{12 ore} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44% <u>2 ore înainte de raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 51% raltegravir C_{12 ore} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51% <u>2 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 30% raltegravir C_{12 ore} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24% <u>6 ore înainte de raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 13% raltegravir C_{12 ore} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10% <u>6 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 11% raltegravir C_{12 ore} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10% (chelarea cationilor metalici)	Antiacidele care conțin aluminiu și magneziu scad concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. Administrarea raltegravir în asociere cu antiacide care conțin aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată.
antiacid carbonat de calciu (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 55% raltegravir C_{12 ore} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52% (chelarea cationilor metalici)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
Alți CATIONI METALICI		
Săruri de fier	Se așteaptă: raltegravir ASC ↓ (chelarea cationilor metalici)	Administrarea concomitentă a sărurilor de fier este de așteptat să scadă concentrațiile plasmatice ale raltegravirului; administrarea sărurilor de fier la cel puțin două ore de la administrarea raltegravir poate să limiteze acest efect.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H2 ȘI INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI		
omeprazol (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 37% raltegravir C_{12 ore} ↑ 24% raltegravir C_{max} ↑ 51% (solubilitate crescută)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
famotidină (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 44% raltegravir C_{12 ore} ↑ 6% raltegravir C_{max} ↑ 60% (solubilitate crescută)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Etinilestradiol Norelgestromin (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	Etinilestradiol ASC ↓ 2% Etinilestradiol C _{max} ↑ 6% Norelgestromin ASC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de contraceptive hormonale (pe bază de estrogen și/sau progesteron).
ANALGEZICE OPIOIDE		
metadonă (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	metadonă ASC ↔ metadonă C _{max} ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de metadonă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea raltegravirului sub formă de comprimate masticabile la femeile gravide. Conform unui număr mare de date privind femeile gravide expuse la raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi în timpul primului trimestru de sarcină (peste 1000 rezultate prospective obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Conform unui număr moderat de date privind femeile gravide expuse la raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi în timpul celui de-al doilea și/sau celui de-al treilea trimestru de sarcină (între 300-1000 rezultate prospective obținute din sarcini) nu s-a evidențiat un risc crescut de efecte toxice feto/neo-natale.

Comprimatele masticabile cu raltegravir trebuie utilizate în sarcină doar dacă beneficiul preconizat justifică riscul potențial asupra fătului. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele.

Registrul de sarcină pentru tratamentul antiretroviral

Pentru monitorizarea rezultatelor materno-fetale la paciente gravide cărora li s-a administrat din neatenție raltegravir, a fost elaborat un Registru de Sarcină pentru Tratamentul Antiretroviral. Medicii sunt încurajați să raporteze pacientele în acest registru.

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea la gravide a medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV și, ca urmare, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou-născut, trebuie luate în considerare datele din studiile la animale, precum și experiența clinică la gravide pentru a caracteriza siguranța pentru făt.

Alăptarea

Raltegravir/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman într-o asemenea cantitate încât este posibilă apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. La animale, datele farmacodinamice/toxicologice disponibile au arătat excreția de raltegravir/metaboliți de raltegravir în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3).

Un risc asupra nou-născuților/sugarilor nu poate fi exclus.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi și femele la doze de până la 600 mg/kg/zi care au avut ca rezultat expuneri de până la 3 ori peste expunerea la doza recomandată la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La unii pacienți au fost raportate amețeli în timpul tratamentului cu scheme terapeutice conținând raltegravir. Amețeala poate influența capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice randomizate, raltegravir 400 mg a fost administrat de două ori pe zi, concomitent cu scheme terapeutice de fond optimizate sau fixe, la adulți netratați anterior (N=547) și la adulți tratați anterior (N=462), timp de până la 96 săptămâni. Unui număr suplimentar de 531 adulți netratați anterior s-a administrat raltegravir 1200 mg o dată pe zi împreună cu emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil timp de până la 96 săptămâni. Vezi punctul 5.1.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului au fost cefalee, greață și dureri abdominale. Reacția adversă gravă raportată cel mai frecvent a fost sindromul de reactivare imună și erupție cutanată tranzitorie. În studiile clinice, ratele de întrerupere a tratamentului cu raltegravir ca urmare a reacțiilor adverse au fost de 5% sau mai puțin.

Rabdomioliza a fost o reacție adversă gravă raportată mai puțin frecvent în cursul utilizării după punerea pe piață a raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi.

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse considerate de către investigatori ca având legătură de cauzalitate cu raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR), precum și reacțiile adverse obținute după punerea pe piață sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	herpes genital, foliculită, gastroenterită, herpes simplex, infecții cu virus herpetic, herpes zoster, gripă, abcese ale ganglionilor limfatici, molluscum contagiosum, rinofaringită, infecții ale tractului respirator superior
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	papilom cutanat
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	anemie, anemie feriprivă, durere la nivelul ganglionilor limfatici, limfadenopatie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	sindrom de reactivare imună, hipersensibilitate la medicament, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de	Frecvente	scăderea apetitului alimentar

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
nutriție	Mai puțin frecvente	cașexie, diabet zaharat, dislipidemie, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hiperlipidemie, hiperfagie, creșterea apetitului alimentar, polidipsie, tulburări ale țesutului adipos
Tulburări psihice	Frecvente	vise neobișnuite, insomnie, coșmaruri, comportament neobișnuit, depresie
	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente	tulburări mentale, tentativă de suicid, anxietate, stare confuzională, stare depresivă, depresie majoră, insomnie mediană, dispoziție alterată, atac de panică, tulburări de somn, ideatie suicidară, comportament suicidar (mai ales la pacienți cu boală psihică pre-existentă în antecedente)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	amețeli, cefalee, hiperactivitate psihomotorie
	Mai puțin frecvente	amnezie, sindrom de tunel carpian, tulburări cognitive, tulburări de atenție, amețelă posturală, disgeuzie, hipersomnie, hipoestezie, letargie, tulburări de memorie, migrenă, neuropatie periferică, parestezie, somnolență, cefalee de tensiune, tremor, somn de slabă calitate
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	vertij
	Mai puțin frecvente	tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	palpitații, bradicardie sinusală, extrasistole ventriculare
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	disfonie, epistaxis, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	distensie abdominală, dureri abdominale, diaree, flatulență, greață, vărsături, dispepsie
	Mai puțin frecvente	gastrită, disconfort abdominal, durere în etajul abdominal superior, sensibilitate abdominală, disconfort anorectal, constipație, xerostomie, disconfort epigastric, duodenită erozivă, eructație, boală de reflux gastroesofagian, gingivită, glosită, odinofagie, pancreatită acută, ulcer peptic, hemoragie rectală
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	hepatită, steatoză hepatică, hepatită alcoolică, insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
Țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	acnee, alopecie, dermatită acneiformă, tegument uscat, eritem, emaciere facială, hiperhidroză, lipoatrofie, lipodistrofie dobândită, lipohipertrofie, transpirații nocturne, prurigo, prurit, prurit generalizat, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, leziuni cutanate, urticarie, xerodermie, sindrom Stevens Johnson, erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	artralgie, artrită, dureri de spate, durere în flanc, dureri musculo-scheletice, mialgie, dureri la nivelul gâtului, osteopenie, dureri în extremități, tendinită, rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	insuficiență renală, nefrită, nefrolitază, nicturie, chist renal, insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	disfuncție erectilă, ginecomastie, simptome asociate menopauzei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	astenie, fatigabilitate, pirexie
	Mai puțin frecvente	disconfort toracic, frisoane, edem facial, acumulare de țesut adipos, nervozitate, stare de rău general, formațiune submandibulară, edem periferic, durere
Investigații diagnostice	Frecvente	valori crescute ale alanin aminotransferazei, limfocite atipice, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale trigliceridelor sanguine, valori crescute ale lipazei, valori crescute ale amilazei pancreatice sanguine
	Mai puțin frecvente	scăderea numărului absolut de neutrofile, valori crescute ale fosfatazei alcaline, valori scăzute ale albuminei sanguine, valori crescute ale amilazei sanguine, valori crescute ale bilirubinei sanguine, creșterea colesterolemiei, valori crescute ale creatininei sanguine, creșterea valorilor glicemiei, valori crescute ale azotului ureic sanguin, valori crescute ale creatinfosfochinazei, creșterea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar, glucozurie, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mare, creșterea raportului normalizat internațional, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mică, scăderea numărului de trombocite, hematurie, creșterea circumferinței taliei, creștere ponderală, scăderea numărului de leucocite
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	supradozaj accidental

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La pacienții tratați anterior și la cei netratați anterior, la care s-a inițiat tratament cu raltegravir împreună cu alte medicamente antiretrovirale, au fost raportate neoplazii. Tipurile și ratele neoplaziilor specifice au fost cele anticipate pentru populația cu imunodeficiență severă. Riscul dezvoltării neoplaziilor în aceste studii a fost similar la grupul la care s-a administrat raltegravir și la grupul la care s-au administrat comparatori.

La pacienții tratați cu raltegravir au fost observate modificări de laborator de gradul 2-4 ale valorilor creatinkinazei. Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. A se utiliza cu precauție la pacienții care au avut miopatie sau rabdomioliză în antecedente sau care prezintă orice risc predispozant, inclusiv administrarea altor medicamente cunoscute ca fiind asociate cu aceste afecțiuni (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în mod particular la pacienți cu factori de risc cunoscuți, boală cauzată de HIV în stadiu avansat sau expunere pe termen lung la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora nu este cunoscută (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatită autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pentru fiecare dintre următoarele reacții adverse clinice a existat cel puțin o apariție gravă: herpes genital, anemie, sindrom de reactivare imună, depresie, tulburări mentale, tentativă de suicid, gastrită, hepatită, insuficiență renală, supradozaj accidental.

În studii clinice la pacienți tratați anterior, erupția cutanată tranzitorie, indiferent de cauzalitate, a fost mai frecvent observată în cazul schemelor terapeutice conținând raltegravir și darunavir comparativ cu cele conținând raltegravir fără darunavir sau darunavir fără raltegravir. Erupția cutanată tranzitorie, considerată de investigator ca având legătură cu medicamentul administrat, a apărut cu frecvențe similare. Ratele ajustate la expunere ale erupției cutanate tranzitorii (bazate pe cauzalitate) au fost 10,9, 4,2 și, respectiv, 3,8 la 100 pacienți-ani (PYR), iar pentru erupția cutanată tranzitorie având legătură cu medicamentul administrat au fost 2,4, 1,1 și, respectiv, 2,3 la 100 PYR. Erupțiile cutanate tranzitorii observate în studiile clinice au fost ușoare până la moderate ca severitate și nu au avut ca rezultat întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pacienți concomitent infectați cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C

În studiile clinice, 79 pacienți au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic B, 84 au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic C, și 8 pacienți au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic B și cu virusul hepatitic C, cărora li s-a administrat raltegravir în asociere cu alte medicamente împotriva virusului HIV-1. În general, profilul de siguranță al raltegravir la pacienții infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C a fost similar cu cel înregistrat la pacienții care nu au fost infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C, deși ratele de abatere de la valoarea normală ale ASAT și ALAT au fost ceva mai mari în subgrupul infectat concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C.

La 96 săptămâni, la pacienții tratați anterior, modificări de laborator de gradul 2 sau mai mare, reprezentând o agravare a gradului modificărilor valorilor ASAT, ALAT sau bilirubinei totale față de valorile inițiale, s-au înregistrat la 29%, 34% și, respectiv, 13% dintre pacienții infectați concomitent tratați cu raltegravir comparativ cu 11%, 10% și 9% dintre toți ceilalți pacienți tratați cu raltegravir. La 240-săptămâni, la pacienții netratați anterior, modificări de laborator de gradul 2 sau mai mare, reprezentând o agravare a gradului modificărilor valorilor ASAT, ALAT sau bilirubinei totale față de valorile inițiale, s-au înregistrat la 22%, 44% și, respectiv, 17% dintre pacienții infectați concomitent tratați cu raltegravir comparativ cu 13%, 13% și 5% dintre toți ceilalți pacienți tratați cu raltegravir.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani

Raltegravir a fost studiat la 126 copii și adolescenți infectați cu HIV-1, tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în studiul IMPAACT P1066 (vezi pct. 5.1 și 5.2). La 96 dintre cei 126 pacienți li s-a administrat doza recomandată de raltegravir.

La acești 96 copii și adolescenți, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse legate de medicament până la săptămâna 48 au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Un pacient a prezentat reacții adverse clinice de gradul 3 legate de medicament, hiperactivitate psihomotorie, comportament neobișnuit și insomnie; un pacient a prezentat o erupție cutanată tranzitorie alergică gravă de gradul 2 legată de medicament.

Un pacient a prezentat rezultate anormale ale testelor de laborator datorate medicamentului, de gradul 4 pentru ASAT și de gradul 3 pentru ALAT, care au fost considerate grave.

Sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani

Raltegravir a fost de asemenea studiat la 26 sugari și copii mici infectați cu HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în studiul IMPAACT P1066 (vezi pct. 5.1 și 5.2).

La acești 26 sugari și copii mici, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse legate de medicament până la săptămâna 48 au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Un pacient a prezentat o erupție cutanată tranzitorie alergică gravă de gradul 3 legată de medicament care a dus la întreruperea tratamentului.

Nou-născuți expuși la virusul HIV-1

În cadrul studiului IMPAACT P1110 (vezi pct. 5.2), sugarii care îndeplineau criteriile de eligibilitate aveau vârsta gestațională de 37 săptămâni și greutatea corporală de cel puțin 2 kg. La șaisprezece (16) nou-născuți li s-au administrat 2 doze de Isentress în primele 2 săptămâni din viață, și la 26 nou-născuți li s-a administrat doza zilnică timp de 6 săptămâni; toți au fost monitorizați timp de 24 săptămâni. Nu au existat reacții adverse clinice produse de medicament și au apărut trei reacții adverse produse de medicament asupra analizelor de laborator (una a fost o neutropenie trecătoare de gradul 4 la subiecții cărora li s-a administrat medicație care conține zidovudină cu scopul prevenției transmiterii virusului de la mama la copil (PMTCT - *prevention of mother to child transmission*) și două creșteri ale valorilor bilirubinei (una pentru fiecare grad, gradul 1 și gradul 2) care nu au fost considerate grave și care nu au solicitat tratament specific).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice referitoare la tratamentul supradozelor cu raltegravir.

În cazul unui supradozaj, este recomandată utilizarea măsurilor suportive standard, cum sunt îndepărtarea medicamentului neabsorbit din tractul gastro-intestinal, instituirea monitorizării clinice (inclusiv efectuarea unei electrocardiogramme) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului suportiv. Trebuie luat în considerare faptul că raltegravir este disponibil pentru utilizare clinică sub formă de sare de potasiu. Nu se cunoaște măsura în care raltegravir poate fi dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de integrază, codul ATC: J05AJ01.

Mecanism de acțiune

Raltegravir este un inhibitor al transferului catenar al integrazei, activ împotriva Virusului Imunodeficienței Umane (HIV-1). Raltegravir inhibă activitatea catalitică a integrazei, o enzimă codificată HIV, necesară replicării virale. Inhibarea integrazei împiedică inserția covalentă sau integrarea genomului HIV în genomul celulei gazdă. Genomul HIV care nu reușește să se integreze nu poate induce formarea de noi particule virale infecțioase, astfel încât inhibarea integrării împiedică propagarea infecției virale.

Activitatea antivirală *in vitro*

Raltegravir la concentrații de 31 ± 20 nM a determinat inhibarea în proporție de 95% (II_{95}) a replicării HIV-1 (comparativ cu o cultură netratată, infectată viral) în culturile celulare de limfocite T umane infectate cu varianta H9IIB a liniei celulare adaptate a HIV-1. În plus, raltegravirul a inhibat replicarea virală în culturi de celule mononucleare sanguine periferice umane, activate de mitogeni, infectate cu diverse tulpini primare izolate clinic ale HIV-1, inclusiv tulpini izolate din 5 subtipuri non-B și tulpini izolate rezistente la inhibitori de reverstrascriptază și inhibitori de protează. Într-un test pe un singur ciclu de infecție, raltegravirul a inhibat infectarea cu 23 tulpini izolate ale HIV, reprezentând 5 subtipuri non-B și 5 forme recombinante circulante, cu valori ale CI_{50} cuprinse între 5 și 12 nM.

Rezistență

Cele mai multe virusuri izolate de la pacienții la care tratamentul cu raltegravir a eșuat au prezentat un nivel ridicat al rezistenței la raltegravir, determinată de apariția a două sau mai multe mutații la nivelul integrazei. Cele mai multe au prezentat o mutație specifică la nivelul aminoacidului 155 (N155 modificat la H), aminoacidului 148 (Q148 modificat la H, K sau R) sau aminoacidului 143 (Y143 modificat la H, C sau R) împreună cu una sau mai multe mutații suplimentare la nivelul integrazei (de exemplu, L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutațiile specifice scad sensibilitatea virală la raltegravir, iar adăugarea altor mutații determină o scădere suplimentară a sensibilității la raltegravir. Factorii care au redus probabilitatea de dezvoltare a rezistenței au inclus încărcătura virală inițială mai mică și utilizarea unui alt medicament antiretroviral activ. Mutațiile care determină rezistența la raltegravir, conferă în general rezistență și la elvitegravir, un alt inhibitor al transferului catenar al integrazei. Mutațiile la nivelul aminoacidului 143 conferă o rezistență mai mare la raltegravir decât la elvitegravir și mutația E92Q conferă o rezistență mai mare la elvitegravir decât la raltegravir. Virusurile care prezintă o mutație la nivelul aminoacidului 148, împreună cu una sau mai multe mutații rezistente la raltegravir, pot de asemenea să prezinte rezistență semnificativă din punct de vedere clinic la dolutegravir.

Experiența clinică

Dovada eficacității raltegravir a fost bazată pe analiza datelor din săptămâna 96 din două studii clinice, randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo, (BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2, protocoale 018 și 019), la pacienți adulți tratați anterior, infectați cu HIV-1 și pe analiza datelor din săptămâna 240 dintr-un studiu clinic, randomizat, de tip dublu-orb, cu comparator activ (STARTMRK, Protocol 021) la pacienți adulți netratați anterior infectați cu HIV-1.

Eficacitate

La pacienții adulți tratați anterior

BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2 (studii clinice multicentrice, randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo) au evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravir în doză de 400 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo în asociere cu tratament de fond optimizat (OBT), la pacienți infectați cu HIV, în vârstă de 16 ani sau mai mult, cu rezistență documentată la cel puțin 1 medicament din fiecare dintre cele 3 clase (INRT, INNRT și IP) de terapii antiretrovirale. Înainte de randomizare, OBT au fost selecționate de către investigator pe baza tratamentului anterior urmat de pacient, precum și a testării inițiale genotipice și fenotipice a rezistenței virale.

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă), ca și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi și cel la care s-a administrat placebo. Pacienții fuseseră tratați anterior cu o valoare mediană de 12 antiretrovirale, pentru o perioadă mediană de 10 ani. O valoare mediană de 4 TAR-uri a fost utilizată în OBT.

Rezultatele analizei din săptămâna 48 și săptămâna 96

În Tabelul 4 sunt indicate rezultatele durabile ale analizei combinate din săptămâna 48 și săptămâna 96 obținute în studiile BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2, pentru pacienții tratați cu doza recomandată de raltegravir 400 mg de două ori pe zi.

Tabel 4
Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 96

BENCHMRK 1 și 2 cumulate	48 săptămâni		96 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent ARN-HIV < 400 copii/ml (În 95%)				
Toți pacienții [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100000 copii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celule/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 și mai mult	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (În 95%)				
Toți pacienții [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100000 copii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celule/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)

BENCHMRK 1 și 2 cumulate		48 săptămâni		96 săptămâni	
Parametrul		Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
2 și mai mult		75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Variația medie a numărului de celule CD4 (ÎI 95%), celule/mm³					
Toți pacienții [†]		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Caracteristici inițiale [‡]					
ARN-HIV > 100000 copii/ml		126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100000 copii/ml		100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³		121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³		104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 celule/mm ³		104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]					
0		81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1		113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 și mai mult		125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (ÎI) asociat.

[‡] În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virologic au fost considerate începând cu procentul < 400 și 50 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virologic modificările față de valorile inițiale.

[§] Scorul de sensibilitate genotipică (SSG) a fost definit ca numărul total de antiretrovirale orale din cadrul tratamentului de fond optimizat (OBT) la care izolatul viral al unui pacient a prezentat sensibilitate genotipică, pe baza testului de rezistență genotipică. Utilizarea enfuvirtidei în OBT la pacienții netratați anterior cu enfuvirtidă a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT. În mod similar, utilizarea darunavirului în OBT la pacienții netratați anterior cu darunavir a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT.

La administrarea raltegravir s-au obținut răspunsuri virologice (utilizând interpretarea tratament incomplet = eșec) cu valori ale ARN-HIV < 50 copii/ml la 61,7% din pacienți în săptămâna 16, la 62,1% în săptămâna 48 și la 57% în săptămâna 96. Unii pacienți au prezentat rebound viral între săptămâna 16 și săptămâna 96. Factorii asociați eșecului includ o încărcătură virală inițială mare și OBT care nu a inclus cel puțin un medicament puternic activ.

Trecerea la raltegravir

Studiile SWITCHMRK 1 & 2 (Protocol 032 & 033) au evaluat pacienți infectați cu HIV cărora li s-a administrat tratament supresiv (valorile de control ale ARN-HIV < 50 copii/ml; schemă terapeutică stabilă > 3 luni) cu lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimate de două ori pe zi plus cel puțin 2 inhibitori nucleozidici de revers transcriptază și i-au randomizat 1:1 pentru a continua lopinavir (+) ritonavir 2 comprimate de două ori pe zi (n=174 și respectiv n=178) sau pentru a înlocui lopinavir (+) ritonavir cu raltegravir 400 mg două ori pe zi (n=174 și respectiv n=176). Nu au fost excluși pacienții cu antecedente de eșec a răspunsului virologic și nu a fost limitat numărul de tratamente antiretrovirale anterioare.

Aceste studii au fost încheiate după analiza eficacității primare în săptămâna 24 deoarece nu au reușit să demonstreze non-inferioritatea raltegravirului față de lopinavir (+) ritonavir. În ambele studii, în săptămâna 24, a fost menținută o supresie a valorilor ARN HIV la mai puțin de 50 copii/ml la 84,4% din grupul la care s-a administrat raltegravir, față de 90,6% din grupul la care s-a administrat lopinavir (+) ritonavir, (tratament incomplet = eșec). A se vedea pct. 4.4 cu privire la necesitatea de a administra raltegravir împreună cu alte două medicamente active.

La pacienții adulți netratați anterior

STARTMRK (studiu clinic multicentric, randomizat, de tip dublu-orb, cu comparator activ) a evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravir în doză de 400 mg de două ori pe zi comparativ cu efavirenz 600 mg administrat la ora de culcare, în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir

disoproxil, la pacienți netratați anterior infectați cu HIV cu valori ale ARN HIV > 5000 copii/ml. Randomizarea a fost stratificată prin controlul valorilor ARN HIV (≤ 50000 copii/ml; și > 50000 copii/ml) și prin statusul hepatitei B sau C (pozitiv sau negativ).

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă) și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi și grupul la care s-a administrat efavirenz 600 mg la ora de culcare.

Rezultatele analizei din săptămâna 48 și săptămâna 240

Cu privire la criteriul principal final de eficacitate, proporția de pacienți care au obținut valori ale ARN HIV < 50 copii/ml în săptămâna 48 a fost de 241/280 (86,1%) în grupul la care s-a administrat raltegravir și de 230/281 (81,9%) în grupul la care s-a administrat efavirenz. Diferența dintre tratamente (raltegravir – efavirenz) a fost de 4,2% cu un Î95% asociat de (-1,9, 10,3) stabilind că raltegravir este non-inferior efavirenzului (valoarea p de non-inferioritate < 0,001). Diferența dintre tratamente (raltegravir – efavirenz) din săptămâna 240 a fost 9,5% cu un Î95% asociat de (1,7, 17,3). Rezultatele din săptămâna 48 și săptămâna 240 pentru pacienții tratați cu doza recomandată de raltegravir 400 mg de două ori pe zi, din studiul STARTMRK, sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabel 5
Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 240

Studiul STARTMRK	48 săptămâni		240 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (Î95%)				
Toți pacienții†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Caracteristici inițiale‡				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100000 copii/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Număr celule CD4	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
≤ 50 celule/mm ³				
> 50 și	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 celule/mm ³				
> 200 celule/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtip viral clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Non-clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Variația medie a numărului de celule CD4 (Î95%), celule/mm³				
Toți pacienții‡	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Caracteristici inițiale‡				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100000 copii/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Număr celule CD4	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
≤ 50 celule/mm ³				
> 50 și	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 celule/mm ³				
> 200 celule/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtip viral clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Non-clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (Î) asociat.

‡ În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virusologic au fost considerate începând cu procentul < 400 și 50 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virusologic modificările față de valorile inițiale.

Notă: Analiza se bazează pe toate datele disponibile.
Raltegravir și efavirenz au fost administrate în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani

IMPAACT P1066 este un studiu de fază I/II deschis multicentric efectuat pentru a evalua profilul farmacocinetic, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea raltegravir la copii infectați cu HIV. În acest studiu au fost înrolați 126 copii și adolescenți tratați anterior cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani. Pacienții au fost stratificați după vârstă, înrolând mai întâi adolescenți și apoi succesiv copii mai mici.

Pacienților li s-a administrat fie comprimatul de 400 mg (celor cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani), fie comprimatul masticabil (celor cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 12 ani). Raltegravir a fost administrat împreună cu un tratament de fond optimizat.

Etapa inițială de stabilire a dozei a inclus evaluare farmacocinetică intensivă. Selecția dozei a fost bazată pe obținerea unei expuneri plasmatice la raltegravir și concentrații minime similare celor observate la adulți și pe siguranța acceptabilă pe termen scurt. După selecția dozei, au fost înrolați pacienți suplimentari pentru a evalua siguranța pe termen lung, tolerabilitatea și eficacitatea. La 96 dintre cei 126 pacienți li s-a administrat doza recomandată de raltegravir (vezi pct. 4.2).

Tabel 6
Caracteristicile inițiale și rezultatele de eficacitate în săptămânile 24 și 48 din studiul IMPAACT P1066
(vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani)

Parametrul	Populația tratată cu doza finală	
	N=96	
Date demografice		
Vârstă (ani), mediana [interval]	13 [2 – 18]	
Sex masculin	49%	
Rasă		
Caucasiană	34%	
Neagră	59%	
Caracteristici inițiale		
ARN HIV-1 plasmatic (log ₁₀ copii/ml), medie [interval]	4,3 [2,7 - 6]	
Număr celule CD4 (celule/mm ³), mediana [interval]	481 [0 – 2361]	
Procent CD4, mediana [interval]	23,3% [0 – 44]	
ARN HIV-1 > 100000 copii/ml	8%	
Categoria HIV B sau C conform CDC	59%	
Înainte de TAR în funcție de clasă		
INNRT	78%	
IP	83%	
	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Răspuns		
Obținerea scăderii ≥ 1 log ₁₀ ARN HIV față de valoarea inițială sau < 400 copii/ml	72%	79%
Obținerea ARN HIV < 50 copii/ml	54%	57%
Creșterea numărului mediu de celule CD4 (%) față de valoarea inițială	119 celule/mm ³ (3,8%)	156 celule/mm ³ (4,6%)

Sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani

În studiul IMPAACT P1066 au fost de asemenea înrolați sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani, infectați cu HIV, care au primit anterior tratament antiretroviral, fie profilactic pentru prevenirea transmiterii infecției de la mamă la copil (PMTCT) și/sau ca terapie antiretrovirală combinată pentru tratamentul infecției cu HIV. Raltegravir a fost administrat sub formă de granule pentru suspensie orală indiferent de orarul meselor, în asocierie cu un tratament de fond optimizat care a inclus lopinavir plus ritonavir, la două treimi din pacienți.

Tabel 7

Caracteristicile inițiale și rezultatele de eficacitate în săptămânile 24 și 48 din studiul IMPAACT P1066
(vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani)

Parametrul	N=26	
Date demografice		
Vârstă (săptămâni), mediana [interval]	28 [4 – 100]	
Sex masculin	65%	
Rasă		
Caucasiană	8%	
Neagră	85%	
Caracteristici inițiale		
ARN HIV-1 plasmatic (log ₁₀ copii/ml), medie [interval]	5,7 [3,1 - 7]	
Număr celule CD4 (celule/mm ³), mediana [interval]	1400 [131 – 3648]	
Procent CD4, mediana [interval]	18,6% [3,3 – 39,3]	
ARN HIV-1 > 100000 copii/ml	69%	
Categoria HIV B sau C conform CDC	23%	
Înainte de TAR în funcție de clasă		
INNRT	73%	
INRT	46%	
IP	19%	
Răspuns	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Obținerea scăderii ≥ 1 log ₁₀ ARN HIV față de valoarea inițială sau < 400 copii/ml	91%	85%
Obținerea ARN HIV < 50 copii/ml	43%	53%
Creșterea numărului mediu de celule CD4 (%) față de valoarea inițială	500 celule/mm ³ (7,5%)	492 celule/mm ³ (7,8%)
Eșec al răspunsului virologic	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Pacienți non- respondenți	0	0
Pacienți care prezintă efect de rebound	0	4
Număr de pacienți cu genotip disponibil*	0	2

*Un pacient a prezentat o mutație la poziția 155.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Raltegravirul este rapid absorbit, cu un $t_{\max}$ de aproximativ 3 ore după administrarea dozei, așa cum s-a demonstrat la voluntari sănătoși cărora li s-au administrat pe cale orală doze unice de raltegravir, în condiții de repaus alimentar. ASC și $C_{\max}$ pentru raltegravir cresc proporțional cu doza la doze cuprinse între 100 mg și 1600 mg. $C_{12 \text{ ore}}$ a raltegravirului crește proporțional cu doza la doze cuprinse între 100 mg și 800 mg și ceva mai puțin decât proporțional cu doza la doze cuprinse între 100 mg și 1600 mg. Proporționalitatea cu doza nu a fost stabilită la pacienți.

În administrarea în două prize zilnice, starea farmacocinetică de echilibru este obținută rapid, aproximativ în primele 2 zile de administrare. Acumularea este minimă sau absentă în ASC și $C_{\max}$ și sunt dovezi de acumulare ușoară în $C_{12 \text{ ore}}$. Nu a fost determinată biodisponibilitatea absolută a raltegravirului.

Raltegravir se poate administra cu sau fără alimente. În studiile pivot de siguranță și eficacitate, raltegravirul a fost administrat la pacienții HIV-pozitivi indiferent de ingestia de alimente. Administrarea unor doze repetate de raltegravir după o masă cu conținut lipidic moderat nu a afectat ASC pentru raltegravir într-o măsură importantă din punct de vedere clinic, creșterea fiind de 13% comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. $C_{12 \text{ ore}}$ a raltegravirului a fost cu 66% mai mare, iar $C_{\max}$ a fost cu 5% mai mare după o masă cu conținut lipidic moderat comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea raltegravirului după o masă bogată în

lipide a crescut ASC și $C_{\max}$ de aproximativ 2 ori și a crescut $C_{12 \text{ ore}}$ de 4,1 ori. Administrarea raltegravirului după o masă cu conținut lipidic scăzut a scăzut ASC și $C_{\max}$ cu 46% și, respectiv, 52%; $C_{12 \text{ ore}}$ a fost în esență nemodificată. Alimentele par să crească variabilitatea parametrilor farmacocinetici comparativ cu condiția de repaus alimentar.

Global, a fost observată o variabilitate importantă privind farmacocinetica raltegravirului. În ceea ce privește valorile $C_{12 \text{ ore}}$ observate în BENCHMRK 1 și 2, coeficientul de variație (CV - *coeficientul de variație*) pentru variabilitatea interindividuală = 212%, iar coeficientul de variație pentru variabilitatea intraindividuală = 122%. Sursele de variabilitate pot include diferențe privind administrarea în asociere cu alimente și medicamente.

Distribuție

Pentru concentrații plasmatice cuprinse între 2 și 10 μM , raltegravirul se leagă în proporție de aproximativ 83% de proteinele plasmatice umane.

La șobolan, raltegravirul a traversat rapid placenta, dar nu a penetrat bariera hematoencefalică într-o proporție semnificativă.

În două studii efectuate la pacienți infectați cu HIV-1 cărora li s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi, raltegravirul a fost rapid detectat în lichidul cefalorahidian. În primul studiu ($n=18$), concentrația mediană în lichidul cefalorahidian a fost 5,8% (interval 1 până la 53,5%) din concentrația plasmatică corespunzătoare. În al doilea studiu ($n=16$), concentrația mediană în lichidul cefalorahidian a fost 3% (interval 1 până la 61%) din concentrația plasmatică corespunzătoare. Aceste proporții mediane sunt de aproximativ 3 până la 6 ori mai scăzute decât fracția liberă de raltegravir în plasmă.

Metabolizare și eliminare

Timpul aparent de înjumătățire prin eliminare al raltegravirului este de aproximativ 9 ore, cu o fază α mai scurtă a timpului de înjumătățire (~1 oră) corespunzând pentru cea mai mare parte a ASC. După administrarea unei doze orale de raltegravir marcat radioactiv, aproximativ 51% și 32% din doză a fost excretată în fecale și, respectiv, în urină. În materiile fecale a fost identificat numai raltegravirul, majoritatea fiind derivat probabil din hidroliza raltegravirului-glucuronoconjugat excretat în bilă, așa cum s-a observat în studiile preclinice. În urină au fost detectați doi compuși, raltegravirul și raltegravirul-glucuronoconjugat, reprezentând 9% și, respectiv, 23% din doză. Principalul compus circulant a fost raltegravirul, reprezentând aproximativ 70% din radioactivitatea totală; restul de radioactivitate plasmatică a fost atribuită raltegravirului-glucuronoconjugat. Studii clinice care au utilizat inhibitori chimici izoformo-selectivi și UDP-glucuronoziltransferazele (UGT) cADN-exprimate au indicat faptul că UGT1A1 este principala enzimă responsabilă de formarea raltegravirului-glucuronoconjugat. Astfel, datele indică faptul că principalul mecanism al clearance-ului raltegravirului la om este glucuronoconjugarea mediată de UGT1A1.

Polimorfismul UGT1A1

La compararea a 30 subiecți cu genotip *28/*28 cu 27 subiecți cu genotip sălbatic raportul mediu geometric (Î90%) al ASC a fost 1,41 (0,96, 2,09), iar raportul mediu geometric al $C_{12 \text{ ore}}$ a fost 1,91 (1,43, 2,55). Nu se consideră necesară ajustarea dozei la subiecții cu o activitate redusă a UGT1A1 datorată polimorfismului genetic.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pe baza unui studiu comparativ al formulărilor efectuat la adulți voluntari sănătoși, comprimatul masticabil și granulele pentru suspensie orală au biodisponibilitate orală mai mare comparativ cu comprimatul de 400 mg. În acest studiu, administrarea comprimatului masticabil cu o masă bogată în grăsimi a determinat în medie scăderea ASC cu 6%, scăderea $C_{\max}$ cu 62% și creșterea $C_{12 \text{ ore}}$ cu 188% comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea comprimatului masticabil cu o masă bogată în grăsimi nu afectează farmacocinetica raltegravir în mod semnificativ clinic și

comprimatul masticabil poate fi administrat indiferent de alimente. Efectul alimentelor asupra granulelor pentru suspensie orală nu a fost studiat.

Tabelul 8 prezintă parametrii farmacocinetici pentru comprimatul de 400 mg, comprimatul masticabil și granulele pentru suspensie orală, în funcție de greutatea corporală.

Tabel 8 Parametri farmacocinetici ai raltegravir în studiul IMPAACT P1066 după administrarea dozelor menționate la pct. 4.2 (excluzând nou-născuții)

Greutate corporală	Formulare	Doză	N*	Medie geometrică (%CV†) ASC _{0-12ore} (μM•h)	Medie geometrică (%CV†) C _{12ore} (nM)
≥25 kg	Comprimat filmat	400 mg de două ori pe zi	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Comprimat masticabil	Doză bazată pe greutatea corporală, a se vedea tabelele de dozaj pentru comprimatul masticabil	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 până la mai puțin de 25 kg	Comprimat masticabil	Doză bazată pe greutatea corporală, a se vedea tabelele de dozaj pentru comprimatul masticabil	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 până la mai puțin de 20 kg	Suspensie orală	Doză bazată pe greutatea corporală, a se vedea tabelul de dozaj pentru granulele pentru suspensie orală	19	24,5 (43%)	113 (69%)
*Numărul de pacienți cu rezultate farmacocinetice (FC) intensive la doza finală recomandată.					
†Coeficient geometric de variație.					

Vârșnici

Nu s-a înregistrat niciun efect al vârstei important din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai raltegravirului la subiecți sănătoși și la pacienți cu infecție produsă de virusul HIV-1, în intervalul de vârstă studiat (19 la 84 ani, cu puțini indivizi cu vârsta peste 65 ani).

Sexul, rasa și indicele de masă corporală (IMC)

Nu s-au înregistrat diferențe de farmacocinetică semnificative clinic datorate sexului, rasei sau indicelui de masă corporală (IMC) la adulți.

Insuficiența renală

Clearance-ul renal al medicamentului nemodificat este o cale minoră de eliminare. La adulți, nu s-au înregistrat diferențe farmacocinetice semnificative clinic între pacienții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși (vezi pct. 4.2). Deoarece nu se cunoaște măsura în care raltegravir poate fi dializabil, trebuie evitată administrarea înaintea unei ședințe de dializă.

Insuficiența hepatică

Raltegravirul este eliminat în principal prin glucuronoconjugare la nivel hepatic. La adulți, nu s-au înregistrat diferențe farmacocinetice semnificative clinic între pacienții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși. Nu a fost evaluat efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii raltegravirului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii non-clinice toxicologice, incluzând studii convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra dezvoltării și toxicitatea juvenilă, au fost efectuate cu raltegravir la șoarece, șobolan, câine și iepure. Efectele expunerii la doze suficient de mari față de nivelurile de expunere clinică nu indică niciun risc special pentru om.

Mutagenitate

În testele *in vitro* de mutagenitate microbiană (Ames), în analizele *in vitro* prin eluție alcalină pentru ruperea ADN-ului și studiile *in vitro* și *in vivo* pentru aberații cromozomiale nu au existat dovezi de mutagenitate sau genotoxicitate.

Carcinogenitate

Un studiu de carcinogenitate efectuat cu raltegravir la șoarece nu a evidențiat niciun potențial carcinogen. La cele mai mari valori ale dozei administrate, 400 mg/kg și zi la femele și 250 mg/kg și zi la masculi, expunerea sistemică a fost similară celei obținute la administrarea dozei clinice de 400 mg de două ori pe zi. La șobolan, au fost identificate tumori (carcinom cu celule scuamoase) nazale/rinofaringiene la doze de 300 și 600 mg/kg și zi la femele și la doze de 300 mg/kg și zi la masculi. Aceste neoplazii ar putea fi rezultatul depunerilor locale și/sau aspirării medicamentului prin mucoasa nazală/rinofaringiană în timpul administrării orale prin gavaj și a iritației și inflamației cronice consecutive; este probabil ca acestea să aibă o relevanță limitată pentru utilizarea clinică urmărită. Pentru doza la care nu se observă efecte adverse (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*), expunerea sistemică a fost similară celei obținute la administrarea dozei clinice de 400 mg de două ori pe zi. Studiile clinice standard de genotoxicitate efectuate pentru evaluarea mutagenității și clastogenității au fost negative.

Toxicitate asupra dezvoltării

Raltegravirul nu a fost teratogen în studiile efectuate la șobolani și iepuri, privind toxicitatea asupra dezvoltării. O ușoară creștere a incidenței coastelor supranumerare, o variantă în procesul normal de dezvoltare, a fost observată la fetele de șobolan din femele expuse la raltegravir, la doze de aproximativ 4,4 ori mai mari decât expunerea la om pentru doza de 400 mg de două ori pe zi, pe baza ASC_{0-24 ore}. Nu au fost observate efecte asupra dezvoltării în cazul nivelurilor de expunere de 3,4 ori mai mari decât expunerea la om pentru doza de 400 mg de două ori pe zi, pe baza ASC_{0-24 ore}. Descoperiri similare nu au fost observate la iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Comprimat masticabil de 25 mg

- Hidroxipropil celuloză
- Sucraloză
- Zaharină sodică
- Citrat de sodiu dihidrat
- Manitol (E 421)
- Glicerizinat de monoamoniu
- Sorbitol (E 420)
- Fructoză
- Aromă de banană
- Aromă de portocală
- Aromă de mascare
- Aspartam (E 951)
- Zahăr
- Crospovidonă tip A
- Stearil fumarat de sodiu
- Stearat de magneziu
- Hipromeloză 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Etilceluloză 20 cP
- Hidroxid de amoniu

- Trigliceride cu lanț mediu
- Acid oleic
- Oxid galben de fer

Comprimat masticabil de 100 mg

- Hidroxipropil celuloză
- Sucraloză
- Zaharină sodică
- Citrat de sodiu dihidrat
- Manitol (E 421)
- Glicerizat de monoamoniu
- Sorbitol (E 420)
- Fructoză
- Aromă de banană
- Aromă de portocală
- Aromă de mascare
- Aspartam (E 951)
- Zahăr
- Crospovidonă tip A
- Stearil fumarat de sodiu
- Stearat de magneziu
- Hipromeloză 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Etilceluloză 20 cP
- Hidroxid de amoniu
- Trigliceride cu lanț mediu
- Acid oleic
- Oxid roșu de fer
- Oxid galben de fer

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flaconul bine închis, împreună cu desicantul pentru a fi protejat împotriva umidității.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, sigiliu de inducție și un gel desicant din siliciu: 60 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/003 – 25 mg
EU/1/07/436/004 – 100 mg

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 decembrie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 mai 2014.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ISENTRESS 100 mg granule pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține raltegravir 100 mg (sub formă de potasiu). După reconstituire, suspensia orală are o concentrație de 10 mg pe ml.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare plic conține fructoză până la 0,5 mg, sorbitol până la 1,5 mg și zahăr până la 4,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală.

Pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă, ce poate conține particule de culoare galbenă sau bej până la culoarea bronzului, într-un plic de unică utilizare.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ISENTRESS este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) (vezi pct. 4.2, 4.4, 5.1 și 5.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

ISENTRESS trebuie utilizat în asociere cu alte tratamente antiretrovirale (TAR) active (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Deoarece formele farmaceutice au profiluri farmacocinetice diferite, nici granulele pentru suspensie orală, nici comprimatele masticabile nu trebuie înlocuite cu comprimatul de 400 mg sau comprimatul de 600 mg (vezi pct. 5.2). Granulele pentru suspensie orală și comprimatele masticabile nu au fost studiate la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani) sau adulți infectați cu HIV.

Nou-născuți, sugari și copii mici

Dozarea este corelată cu greutatea după naștere așa cum este specificat în Tabelul 1 și Tabelul 2.

Pacienții pot continua tratamentul cu granulele pentru suspensie orală atât timp cât greutatea lor este mai mică de 20 kg.

Pentru pacienții cu greutatea corporală cuprinsă între 11 și 20 kg pot fi utilizate atât granulele pentru suspensie orală, cât și comprimatele masticabile, după cum este specificat în Tabelul 1 (vezi pct. 5.2).

Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați RCP-ul pentru comprimatul masticabil.

Siguranța și eficacitatea raltegravir la nou-născuți prematuri (<37 săptămâni de gestație) și la nou-născuți cu greutate corporală scăzută la naștere (<2000 g) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date la această categorie de populație și nu se pot face recomandări privind dozele.

Tabel 1

Doza recomandată* de ISENTRESS granule pentru suspensie orală și comprimate masticabile la copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și greutate corporală între 3 și 25 kg

Greutate corporală (kg)	Volum (doză) de suspensie ce urmează a fi administrat	Număr de comprimate masticabile
3 până la mai puțin de 4	2,5 ml (25 mg) de două ori pe zi	
4 până la mai puțin de 6	3 ml (30 mg) de două ori pe zi	
6 până la mai puțin de 8	4 ml (40 mg) de două ori pe zi	
8 până la mai puțin de 11	6 ml (60 mg) de două ori pe zi	
11 până la mai puțin de 14 [†]	8 ml (80 mg) de două ori pe zi	3 x 25 mg de două ori pe zi
14 până la mai puțin de 20 [†]	10 ml (100 mg) de două ori pe zi	1 x 100 mg de două ori pe zi
20 până la mai puțin de 25		1,5 x 100 mg [‡] de două ori pe zi
*Doza recomandată în funcție de greutatea corporală pentru comprimatul masticabil și pentru suspensia orală obținută cu 10 ml de apă se bazează pe aproximativ 6 mg/kg/doză de două ori pe zi (vezi pct. 5.2). [†]Pentru greutate corporală cuprinsă între 11 și 20 kg poate fi folosită oricare dintre formele de prezentare. Notă: Comprimatele masticabile sunt disponibile sub formă de comprimate de 25 mg și de 100 mg. [‡]Comprimatul masticabil de 100 mg poate fi divizat în doze egale de 50 mg. Cu toate acestea, ruperea comprimatelor trebuie evitată oricând este posibil.		

Tabel 2

Doza recomandată de ISENTRESS pentru suspensia orală la nou-născuții născuți la termen (născuți la vârsta de 4 săptămâni [28 zile]*)

Notă: În cazul în care mama a luat ISENTRESS cu 2-24 ore înainte de a naște, prima doză trebuie administrată sugarului între 24-48 ore după naștere.

Greutate corporală (kg)	Volum (doză) de suspensie ce urmează a fi administrat
De la momentul nașterii până la o săptămână - Administrare o dată pe zi[†]	
2 până la mai puțin de 3	0,4 ml (4 mg) o dată pe zi
3 până la mai puțin de 4	0,5 ml (5 mg) o dată pe zi
4 până la mai puțin de 5	0,7 ml (7 mg) o dată pe zi
1 până la 4 săptămâni – Administrare de două ori pe zi[‡]	
2 până la mai puțin de 3	0,8 ml (8 mg) de două ori pe zi
3 până la mai puțin de 4	1 ml (10 mg) de două ori pe zi
4 până la mai puțin de 5	1,5 ml (15 mg) de două ori pe zi
*Nu sunt disponibile date la nou-născuții prematuri. Administrarea ISENTRESS nu este recomandată la nou-născuții prematuri. [†]Recomandările privind dozarea se bazează pe aproximativ 1,5 mg/kg/doză.	

‡ Recomandările privind dozarea se bazează pe aproximativ 3 mg/kg/doză.

Doza maximă de suspensie orală este de 100 mg de două ori pe zi.

Fiecare plic destinat unei singure utilizări conține 100 mg de raltegravir care se va amesteca cu 10 ml de apă rezultând o suspensie cu concentrația finală de 10 mg pe ml (vezi pct. 6.6).

Programările consultațiilor la medic trebuie respectate de către pacient deoarece doza de ISENTRESS trebuie ajustată pe măsură ce copilul crește.

Sunt disponibile forme farmaceutice și concentrații suplimentare:

ISENTRESS este disponibil și sub formă de comprimate de 400 mg pentru utilizarea la adulți, adolescenți și copii cu greutate corporală de cel puțin 25 kg și care pot să înghită un comprimat. Pentru pacienții cu greutate corporală de cel puțin 25 kg, dar care nu pot să înghită un comprimat, trebuie luat în considerare comprimatul masticabil. Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați RCP-urile pentru comprimatul de 400 mg și pentru comprimatul masticabil.

ISENTRESS este disponibil și sub formă de comprimat de 600 mg, recomandat pentru adulți, adolescenți și copii (cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg), pentru a fi administrat în doza de 1200 mg, o dată pe zi (două comprimate de 600 mg) la pacienți netratați anterior sau la pacienți care au prezentat supresie virologică în cadrul unei scheme terapeutice inițiale cu ISENTRESS 400 mg de două ori pe zi. Pentru informații suplimentare privind dozarea, consultați RCP-ul comprimatului de 600 mg.

Vârșnici

Informațiile privind utilizarea de raltegravir la vârstnici sunt limitate (vezi pct. 5.2). De aceea, ISENTRESS trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei. Siguranța și eficacitatea administrării raltegravir la pacienții cu tulburări hepatice subiacente severe nu au fost stabilite. Prin urmare, ISENTRESS trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Administrare orală.

ISENTRESS granule pentru suspensie orală poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Pentru detalii cu privire la prepararea și administrarea suspensiei, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Pacienții trebuie informați că tratamentul actual antiretroviral nu vindecă infecția HIV și nu s-a demonstrat că împiedică transmiterea HIV la alte persoane prin contaminare cu sânge.

Raltegravirul are o barieră genetică de rezistență relativ scăzută. De aceea, oricând este posibil, raltegravirul trebuie administrat cu alte două TAR active pentru a reduce la minimum potențialul de eșec al răspunsului virusologic și de dezvoltare a rezistenței (vezi pct. 5.1).

La pacienți netratați anterior, datele din studii clinice cu privire la utilizarea raltegravirului sunt limitate la utilizarea în asociere cu doi inhibitori nucleotidici de revers transcriptază (INRT) (emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil).

Depresie

A fost raportată depresia, inclusiv ideea și comportamente suicidare, mai ales la pacienții cu antecedente de depresie sau boală psihică. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de depresie sau boală psihică.

Insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării raltegravir la pacienți cu afecțiuni hepatice subiacente severe. De aceea, raltegravir trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv cu hepatită cronică prezintă o frecvență crescută de tulburări ale funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați corespunzător practicii standard. În cazul în care există dovezi pentru agravarea bolii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Pacienții cu hepatită cronică B sau C, tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut pentru reacții adverse hepatice severe și cu potențial letal.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală cauzată de HIV în stadiu avansat și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști, determinând stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții s-au observat în decursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinită cauzată de cytomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonie cauzată de *Pneumocystis jiroveci* (cunoscut anterior ca *Pneumocystis carinii*). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și instituit tratament când este necesar.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatită autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Antiacide

Administrarea raltegravir concomitent cu antiacide pe bază de aluminiu și magneziu a avut ca rezultat scăderea concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului. Administrarea raltegravir concomitent cu antiacide pe bază de aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Rifampicină

Administrarea raltegravir concomitent cu inductori puternici ai uridin difosfat glucuronoziltransferazelor (UGT) 1A1 (de exemplu rifampicină) trebuie făcută cu precauție. Rifampicina scade concentrațiile plasmatice ale raltegravir; nu se cunoaște impactul asupra eficacității raltegravir. Cu toate acestea, dacă este inevitabilă administrarea concomitentă cu rifampicină, se poate lua în considerare dublarea dozei de raltegravir la adulți. Nu există date pentru a ghida administrarea raltegravir concomitent cu rifampicină la pacienți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.5).

Miopatie și rabdomioliză

S-au raportat cazuri de miopatie și rabdomioliză. A se utiliza cu precauție la pacienții care au avut antecedente de miopatie sau rabdomioliză sau care prezintă orice risc predispozant incluzând utilizarea de alte medicamente cunoscute ca fiind asociate cu aceste afecțiuni (vezi pct. 4.8).

Reacții cutanate severe și de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții cutanate severe, care pot pune viața în pericol și reacții cutanate letale la pacienții care utilizează raltegravir, în majoritatea cazurilor concomitent cu alte medicamente asociate cu aceste reacții. Acestea includ cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. De asemenea, au fost raportate reacții de hipersensibilitate și care s-au manifestat prin erupție cutanată tranzitorie, simptome generale și, uneori, disfuncție de organ, incluzând insuficiență hepatică. Se întrerupe imediat tratamentul cu raltegravir și alte medicamente suspectate dacă apar semne sau simptome de reacții cutanate severe sau reacții de hipersensibilitate (incluzând, dar nelimitându-se la, erupție cutanată tranzitorie severă sau erupție cutanată tranzitorie însoțită de febră, stare generală de rău, fatigabilitate, dureri musculare sau articulare, vezicule, leziuni orale, conjunctivită, edem facial, hepatită, eozinofilie, angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică incluzând aminotransferazele hepatice și trebuie inițiat tratamentul corespunzător. Întârzierea opririi tratamentului cu raltegravir sau cu alte medicamente suspectate după apariția erupției cutanate tranzitorii severe poate avea ca rezultat o reacție care pune viața în pericol.

Erupție cutanată tranzitorie

Erupția cutanată tranzitorie a apărut mai frecvent la pacienți tratați anterior cărora li s-au administrat scheme terapeutice conținând raltegravir și darunavir comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat raltegravir fără darunavir sau darunavir fără raltegravir (vezi pct. 4.8).

Fructoză

Acest medicament conține până la 0,5 mg fructoză per plic.
Fructoza poate afecta dentiția.

Zahăr

Acest medicament conține până la 4,7 mg zahăr per plic.
Zahărul poate dăuna dinților.
Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sorbitol

Acest medicament conține până la 1,5 mg sorbitol (E 420) per plic.
Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* arată că raltegravirul nu este un substrat al enzimelor citocromului P450 (CYP), nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A, nu inhibă UDP glucuroniltransferazele (UGT) 1A1 și 2B7, nu determină inducția CYP3A4 și nu inhibă transportul mediat de glicoproteina P. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca raltegravir să influențeze farmacocinetica medicamentelor care reprezintă substraturi ale acestor enzime sau ale glicoproteinei P.

Pe baza studiilor *in vitro* și *in vivo*, raltegravirul este eliminat în principal pe calea glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

În ceea ce privește farmacocinetica raltegravirului, a fost observată o variabilitate importantă interindividuală și intraindividuală.

Efectul raltegravirului asupra farmacocineticii altor medicamente

În studiile de interacțiune, raltegravirul nu a avut un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii următoarelor medicamente: etravirină, maraviroc, fumarat de tenofovir disoproxil, contraceptive hormonale, metadonă, midazolam sau boceprevir.

În unele studii, administrarea raltegravir în asociere cu darunavir a avut ca rezultat o scădere modestă a concentrațiilor plasmatice de darunavir; mecanismul acestui efect este necunoscut. Cu toate acestea, efectul raltegravirului asupra concentrațiilor plasmatice de darunavir nu pare să fie semnificativ din punct de vedere clinic.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii raltegravirului

Cunoscându-se că raltegravir este metabolizat în principal pe calea UGT1A1, trebuie luate precauții când raltegravir se administrează concomitent cu inducitori puternici ai UGT1A1 (de exemplu rifampicină). Rifampicina reduce concentrațiile plasmatice ale raltegravir; nu se cunoaște impactul asupra eficacității raltegravir. Cu toate acestea, dacă este inevitabilă administrarea concomitentă cu rifampicină, se poate lua în considerare o dublare a dozei de raltegravir la adulți. Nu există date pentru a ghida administrarea concomitentă de raltegravir cu rifampicină la pacienți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.4). Nu se cunoaște impactul altor inducitori puternici ai enzimelor de metabolizare a medicamentelor, cum sunt fenitoina și fenobarbitalul, asupra UGT1A1. Inductori mai puțin potenți (de exemplu efavirenz, nevirapină, etravirină, rifabutină, glucocorticoizi, sunătoare, pioglitazonă) pot fi utilizați împreună cu doza recomandată de raltegravir.

Administrarea raltegravir în asociere cu medicamente cunoscute a fi inhibitori puternici ai UGT1A1 (de exemplu atazanavir) poate crește concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. Inhibitori mai puțin puternici ai UGT1A1 (de exemplu indinavir, saquinavir) pot crește, de asemenea, concentrațiile plasmatice ale raltegravirului, dar într-o mai mică măsură comparativ cu atazanavir. În plus, fumaratul de tenofovir disoproxil poate crește concentrațiile plasmatice ale raltegravirului, cu toate că mecanismul acestui efect nu este cunoscut (vezi Tabelul 3). În studii clinice, o proporție mare de pacienți a utilizat, în schemele terapeutice de fond optimizate, atazanavir și/sau fumarat de tenofovir disoproxil, ambele medicamente determinând creșteri ale concentrațiilor plasmatice de raltegravir. Profilul de siguranță observat la pacienții care au utilizat atazanavir și/sau fumarat de tenofovir disoproxil a fost în general similar profilului de siguranță observat la pacienții care nu au utilizat aceste medicamente. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei.

Administrarea raltegravir în asociere cu antiacide care conțin cationi metalici bivalenți poate reduce absorbția raltegravirului prin chelare, având ca rezultat o scădere a concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului. Administrarea unui antiacid pe bază de aluminiu și magneziu în decurs de 6 ore de la administrarea raltegravir a scăzut semnificativ concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. De aceea, administrarea raltegravir concomitent cu antiacide pe bază de aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată. Administrarea raltegravir în asociere cu un antiacid pe bază de carbonat de calciu a scăzut concentrațiile plasmatice ale raltegravirului; cu toate acestea, această interacțiune nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic. De aceea, la administrarea raltegravir concomitent cu antiacide care conțin carbonat de calciu nu este necesară ajustarea dozei.

Administrarea raltegravir în asociere cu alte medicamente care cresc pH-ul gastric (de exemplu omeprazol și famotidină) poate crește rata de absorbție a raltegravirului și poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului (vezi Tabelul 3). Profilurile de siguranță în subgrupul de pacienți din studiile de fază III care luau inhibitori de pompă de protoni sau antagoniști H₂ au fost comparabile cu ale celor care nu luau aceste antiacide. Prin urmare nu este necesară ajustarea dozei la administrarea în asociere cu inhibitori de pompă de protoni sau antagoniști H₂.

Toate studiile de interacțiune au fost efectuate la adulți.

Tabel 3
Date de interacțiune farmacocinetică

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIRETROVIRALE		
<i>Inhibitori de protează (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 41% raltegravir C _{12ore} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (inhibarea UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 24% raltegravir C _{12ore} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
<i>Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 36% raltegravir C _{12ore} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
etravirină (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 10% raltegravir C _{12ore} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (inducția UGT1A1) etravirină ASC ↑ 10% etravirină C _{12ore} ↑ 17% etravirină C _{max} ↑ 4%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de etravirină.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază</i>		
fumarat de tenofovir disoproxil (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 49% raltegravir C _{12ore} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mecanism de interacțiune necunoscut) tenofovir ASC ↓ 10% tenofovir C _{24ore} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de fumarat de tenofovir disoproxil.
<i>Inhibitori CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 37% raltegravir C _{12ore} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mecanism de interacțiune necunoscut) maraviroc ASC ↓ 14% maraviroc C _{12ore} ↓ 10% maraviroc C _{max} ↓ 21%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de maraviroc.
ANTIVIRALE VHC		
<i>Inhibitori de protează NS3/4A (IP)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↑ 4% raltegravir C _{12ore} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↓ 11% (mecanism de interacțiune necunoscut)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de boceprevir.
ANTIMICROBIENE		
<i>Antimicobacteriene</i>		
rifampicină (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 40% raltegravir C _{12ore} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (inducția UGT1A1)	Rifampicina reduce concentrațiile plasmatice ale raltegravir. Dacă administrarea concomitentă cu rifampicină este inevitabilă, se poate lua în considerare dublarea dozei de raltegravir (vezi pct. 4.4).
SEDATIVE		
midazolam (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	midazolam ASC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de midazolam. Aceste rezultate indică faptul că raltegravirul nu este un inductor sau un inhibitor al CYP3A4 și, astfel, nu este de așteptat ca raltegravirul să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIACIDE CATIONI METALICI		
antiacid hidroxid de aluminiu și magneziu (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 49% raltegravir C_{12 ore} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44% <u>2 ore înainte de raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 51% raltegravir C_{12 ore} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51% <u>2 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 30% raltegravir C_{12 ore} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24% <u>6 ore înainte de raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 13% raltegravir C_{12 ore} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10% <u>6 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 11% raltegravir C_{12 ore} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10% (chelarea cationilor metalici)	Antiacidele care conțin aluminiu și magneziu scad concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. Administrarea raltegravir în asociere cu antiacide care conțin aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată.
antiacid carbonat de calciu (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 55% raltegravir C_{12 ore} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52% (chelarea cationilor metalici)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
Alți CATIONI METALICI		
Săruri de fier	Se așteaptă: raltegravir ASC ↓ (chelarea cationilor metalici)	Administrarea concomitentă a sărurilor de fier este de așteptat să scadă concentrațiile plasmatice ale raltegravirului; administrarea sărurilor de fier la cel puțin două ore de la administrarea raltegravir poate să limiteze acest efect.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H2 ȘI INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI		
omeprazol (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 37% raltegravir C_{12 ore} ↑ 24% raltegravir C_{max} ↑ 51% (solubilitate crescută)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
famotidină (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 44% raltegravir C_{12 ore} ↑ 6% raltegravir C_{max} ↑ 60% (solubilitate crescută)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Etinilestradiol Norelgestromin (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	Etinilestradiol ASC ↓ 2% Etinilestradiol C _{max} ↑ 6% Norelgestromin ASC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de contraceptive hormonale (pe bază de estrogen și/sau progesteron).
ANALGEZICE OPIOIDE		
metadonă (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	metadonă ASC ↔ metadonă C _{max} ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir sau de metadonă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea raltegravirului sub formă de granule pentru suspensie orală la femeile gravide. Conform unui număr mare de date privind femeile gravide expuse la raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi în timpul primului trimestru de sarcină (peste 1000 rezultate prospective obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Conform unui număr moderat de date privind femeile gravide expuse la raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi în timpul celui de-al doilea și/sau celui de-al treilea trimestru de sarcină (între 300 1000 rezultate prospective obținute din sarcini) nu s-a evidențiat un risc crescut de efecte toxice feto/neo-natale.

Granulele pentru suspensie orală cu raltegravir trebuie utilizate în timpul sarcinii doar dacă beneficiul preconizat justifică riscul potențial asupra fătului. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele.

Registrul de sarcină pentru tratamentul antiretroviral

Pentru monitorizarea rezultatelor materno-fetale la paciente gravide cărora li s-a administrat din neatenție raltegravir, a fost elaborat un Registru de Sarcină pentru Tratamentul Antiretroviral. Medicii sunt încurajați să raporteze pacientele în acest registru.

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea la gravide a medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV și, ca urmare, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou-născut, trebuie luate în considerare datele din studiile la animale, precum și experiența clinică la gravide pentru a caracteriza siguranța pentru făt.

Alăptarea

Raltegravir/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman într-o asemenea cantitate încât este posibilă apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. La animale, datele farmacodinamice/toxicologice disponibile au arătat excreția de raltegravir/metaboliți de raltegravir în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3).

Un risc asupra nou-născuților/sugarilor nu poate fi exclus.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi și femele la doze de până la 600 mg/kg/zi care au avut ca rezultat expuneri de până la 3 ori peste expunerea la doza recomandată la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La unii pacienți au fost raportate amețeli în timpul tratamentului cu scheme terapeutice conținând raltegravir. Amețeala poate influența capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice randomizate, raltegravir 400 mg a fost administrat de două ori pe zi, concomitent cu scheme terapeutice de fond optimizate sau fixe, la adulți netratați anterior (N=547) și la adulți tratați anterior (N=462), timp de până la 96 săptămâni. Unui număr suplimentar de 531 adulți netratați anterior s-a administrat raltegravir 1200 mg o dată pe zi împreună cu emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil timp de până la 96 săptămâni. Vezi punctul 5.1.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului au fost cefalee, greață și dureri abdominale. Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost sindromul de reactivare imună și erupție cutanată tranzitorie. În studiile clinice, ratele de întrerupere a tratamentului cu raltegravir ca urmare a reacțiilor adverse au fost de 5% sau mai puțin.

Rabdomioliza a fost o reacție adversă gravă raportată mai puțin frecvent în cursul utilizării după punerea pe piață a raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi.

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse considerate de către investigatori ca având legătură de cauzalitate cu raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR), precum și reacțiile adverse obținute după punerea pe piață sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	herpes genital, foliculită, gastroenterită, herpes simplex, infecții cu virus herpetic, herpes zoster, gripă, abcese ale ganglionilor limfatici, mollusum contagiosum, rinofaringită, infecții ale tractului respirator superior
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	papilom cutanat
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	anemie, anemie feriprivă, durere la nivelul ganglionilor limfatici, limfadenopatie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	sindrom de reactivare imună, hipersensibilitate la medicament, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de	Frecvente	scăderea apetitului alimentar

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
nutriție	Mai puțin frecvente	cașexie, diabet zaharat, dislipidemie, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hiperlipidemie, hiperfagie, creșterea apetitului alimentar, polidipsie, tulburări ale țesutului adipos
Tulburări psihice	Frecvente	vise neobișnuite, insomnie, coșmaruri, comportament neobișnuit, depresie
	Mai puțin frecvente	tulburări mentale, tentativă de suicid, anxietate, stare confuzională, stare depresivă, depresie majoră, insomnie mediană, dispoziție alterată, atac de panică, tulburări de somn, ideatie suicidară, comportament suicidar (mai ales la pacienți cu boală psihică pre-existentă în antecedente)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	amețeli, cefalee, hiperactivitate psihomotorie
	Mai puțin frecvente	amnezie, sindrom de tunel carpian, tulburări cognitive, tulburări de atenție, amețelă posturală, disgeuzie, hipersomnie, hipoestezie, letargie, tulburări de memorie, migrenă, neuropatie periferică, parestezie, somnolență, cefalee de tensiune, tremor, somn de slabă calitate
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	vertij
	Mai puțin frecvente	tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	palpitații, bradicardie sinusală, extrasistole ventriculare
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	disfonie, epistaxis, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	distensie abdominală, dureri abdominale, diaree, flatulență, greață, vărsături, dispepsie
	Mai puțin frecvente	gastrită, disconfort abdominal, durere în etajul abdominal superior, sensibilitate abdominală, disconfort anorectal, constipație, xerostomie, disconfort epigastric, duodenită erozivă, eructație, boală de reflux gastroesofagian, gingivită, glosită, odinofagie, pancreatită acută, ulcer peptic, hemoragie rectală
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	hepatită, steatoză hepatică, hepatită alcoolică, insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
Țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	acnee, alopecie, dermatită acneiformă, tegument uscat, eritem, emaciere facială, hiperhidroză, lipoatrofie, lipodistrofie dobândită, lipohipertrofie, transpirații nocturne, prurigo, prurit, prurit generalizat, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, leziuni cutanate, urticarie, xerodermie, sindrom Stevens Johnson, erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	artralgie, artrită, dureri de spate, durere în flanc, dureri musculo-scheletice, mialgie, dureri la nivelul gâtului, osteopenie, dureri în extremități, tendinită, rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	insuficiență renală, nefrită, nefrolitază, nicturie, chist renal, insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	disfuncție erectilă, ginecomastie, simptome asociate menopauzei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	astenie, fatigabilitate, pirexie
	Mai puțin frecvente	disconfort toracic, frisoane, edem facial, acumulare de țesut adipos, nervozitate, stare de rău general, formațiune submandibulară, edem periferic, durere
Investigații diagnostice	Frecvente	valori crescute ale alanin aminotransferazei, limfocite atipice, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale trigliceridelor sanguine, valori crescute ale lipazei, valori crescute ale amilazei pancreatice sanguine
	Mai puțin frecvente	scăderea numărului absolut de neutrofile, valori crescute ale fosfatazei alcaline, valori scăzute ale albuminei sanguine, valori crescute ale amilazei sanguine, valori crescute ale bilirubinei sanguine, creșterea colesterolemiei, valori crescute ale creatininei sanguine, creșterea valorilor glicemiei, valori crescute ale azotului ureic sanguin, valori crescute ale creatinfosfochinazei, creșterea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar, glucozurie, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mare, creșterea raportului normalizat internațional, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mică, scăderea numărului de trombocite, hematurie, creșterea circumferinței taliei, creștere ponderală, scăderea numărului de leucocite
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	supradozaj accidental

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La pacienții tratați anterior și la cei netratați anterior, la care s-a inițiat tratament cu raltegravir împreună cu alte medicamente antiretrovirale, au fost raportate neoplazii. Tipurile și ratele neoplaziilor specifice au fost cele anticipate pentru populația cu imunodeficiență severă. Riscul dezvoltării neoplaziilor în aceste studii a fost similar la grupul la care s-a administrat raltegravir și la grupul la care s-au administrat comparatori.

La pacienții tratați cu raltegravir au fost observate modificări de laborator de gradul 2-4 ale valorilor creatinazei. Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. A se utiliza cu precauție la pacienții care au avut miopatie sau rabdomioliză în antecedente sau care prezintă orice risc predispozant, inclusiv administrarea altor medicamente cunoscute ca fiind asociate cu aceste afecțiuni (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în mod particular la pacienți cu factori de risc cunoscuți, boală cauzată de HIV în stadiu avansat sau expunere pe termen lung la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora nu este cunoscută (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatită autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pentru fiecare dintre următoarele reacții adverse clinice a existat cel puțin o apariție gravă: herpes genital, anemie, sindrom de reactivare imună, depresie, tulburări mentale, tentativă de suicid, gastrită, hepatită, insuficiență renală, supradozaj accidental.

În studii clinice la pacienți tratați anterior, erupția cutanată tranzitorie, indiferent de cauzalitate, a fost mai frecvent observată în cazul schemelor terapeutice conținând raltegravir și darunavir comparativ cu cele conținând raltegravir fără darunavir sau darunavir fără raltegravir. Erupția cutanată tranzitorie, considerată de investigator ca având legătură cu medicamentul administrat, a apărut cu frecvențe similare. Ratele ajustate la expunere ale erupției cutanate tranzitorii (bazate pe cauzalitate) au fost 10,9, 4,2 și, respectiv, 3,8 la 100 pacienți-ani (PYR), iar pentru erupția cutanată tranzitorie având legătură cu medicamentul administrat au fost 2,4, 1,1 și, respectiv, 2,3 la 100 PYR. Erupțiile cutanate tranzitorii observate în studiile clinice au fost ușoare până la moderate ca severitate și nu au avut ca rezultat întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pacienți concomitent infectați cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C

În studiile clinice, 79 pacienți au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic B, 84 au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic C, și 8 pacienți au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic B și cu virusul hepatitic C, cărora li s-a administrat raltegravir în asociere cu alte medicamente împotriva virusului HIV-1. În general, profilul de siguranță al raltegravir la pacienții infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C a fost similar cu cel înregistrat la pacienții care nu au fost infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C, deși ratele de abatere de la valoarea normală ale ASAT și ALAT au fost ceva mai mari în subgrupul infectat concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C pentru ambele grupe de tratament.

La 96 săptămâni, la pacienții tratați anterior, modificări de laborator de gradul 2 sau mai mare, reprezentând o agravare a gradului modificărilor valorilor ASAT, ALAT sau bilirubinei totale față de valorile inițiale, s-au înregistrat la 29%, 34% și, respectiv, 13% dintre pacienții infectați concomitent tratați cu raltegravir comparativ cu 11%, 10% și 9% dintre toți ceilalți pacienți tratați cu raltegravir. La 240-săptămâni, la pacienții netratați anterior, modificări de laborator de gradul 2 sau mai mare, reprezentând o agravare a gradului modificărilor valorilor ASAT, ALAT sau bilirubinei totale față de valorile inițiale, s-au înregistrat la 22%, 44% și, respectiv, 17% dintre pacienții infectați concomitent tratați cu raltegravir comparativ cu 13%, 13% și 5% dintre toți ceilalți pacienți tratați cu raltegravir.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani

Raltegravir a fost studiat la 126 copii și adolescenți infectați cu HIV-1, tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în studiul IMPAACT P1066 (vezi pct. 5.1 și 5.2). La 96 dintre cei 126 pacienți li s-a administrat doza recomandată de raltegravir.

La acești 96 copii și adolescenți, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse legate de medicament până la săptămâna 48 au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Un pacient a prezentat reacții adverse clinice de gradul 3 legate de medicament, hiperactivitate psihomotorie, comportament neobișnuit și insomnie; un pacient a prezentat o erupție cutanată tranzitorie alergică gravă de gradul 2 legată de medicament.

Un pacient a prezentat rezultate anormale ale testelor de laborator datorate medicamentului, de gradul 4 pentru ASAT și de gradul 3 pentru ALAT, care au fost considerate grave.

Sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani

Raltegravir a fost de asemenea studiat la 26 sugari și copii mici infectați cu HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în studiul IMPAACT P1066 (vezi pct. 5.1 și 5.2).

La acești 26 sugari și copii mici, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse legate de medicament până la săptămâna 48 au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Un pacient a prezentat o erupție cutanată tranzitorie alergică gravă de gradul 3 legată de medicament care a dus la întreruperea tratamentului.

Nou-născuți expuși la virusul HIV-1

În cadrul studiului IMPAACT P1110 (vezi pct. 5.2), sugarii care îndeplineau criteriile de eligibilitate aveau vârsta gestațională de 37 săptămâni și greutatea corporală de cel puțin 2 kg. La șaisprezece (16) nou-născuți li s-au administrat 2 doze de Isentress în primele 2 săptămâni din viață, și la 26 nou-născuți li s-a administrat doza zilnică timp de 6 săptămâni; toți au fost monitorizați timp de 24 săptămâni. Nu au existat reacții adverse clinice produse de medicament și au apărut trei reacții adverse produse de medicament asupra analizelor de laborator (una a fost o neutropenie trecătoare de gradul 4 la subiecții cărora li s-a administrat medicație care conține zidovudină cu scopul prevenției transmiterii virusului de la mama la copil (PMTCT - *prevention of mother to child transmission*) și două creșteri ale valorilor bilirubinei (una pentru fiecare grad, gradul 1 și gradul 2) care nu au fost considerate grave și care nu au solicitat tratament specific).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice referitoare la tratamentul supradozelor cu raltegravir.

În cazul unui supradozaj, este recomandată utilizarea măsurilor suportive standard, cum sunt îndepărtarea medicamentului neabsorbit din tractul gastro-intestinal, instituirea monitorizării clinice (inclusiv efectuarea unei electrocardiogramme) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului suportiv. Trebuie luat în considerare faptul că raltegravir este disponibil pentru utilizare clinică sub formă de sare de potasiu. Nu se cunoaște măsura în care raltegravir poate fi dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de integrază, codul ATC: J05AJ01.

Mecanism de acțiune

Raltegravir este un inhibitor al transferului catenar al integrazei, activ împotriva Virusului Imunodeficienței Umane (HIV-1). Raltegravir inhibă activitatea catalitică a integrazei, o enzimă codificată HIV, necesară replicării virale. Inhibarea integrazei împiedică inserția covalentă sau integrarea genomului HIV în genomul celulei gazdă. Genomul HIV care nu reușește să se integreze nu poate induce formarea de noi particule virale infecțioase, astfel încât inhibarea integrării împiedică propagarea infecției virale.

Activitatea antivirală *in vitro*

Raltegravir la concentrații de 31 ± 20 nM a determinat inhibarea în proporție de 95% (II_{95}) a replicării HIV-1 (comparativ cu o cultură netratată, infectată viral) în culturile celulare de limfocite T umane infectate cu varianta H9IIIB a liniei celulare adaptate a HIV-1. În plus, raltegravirul a inhibat replicarea virală în culturi de celule mononucleare sanguine periferice umane, activate de mitogeni, infectate cu diverse tulpini primare izolate clinic ale HIV-1, inclusiv tulpini izolate din 5 subtipuri non-B și tulpini izolate rezistente la inhibitori de reverstrascriptază și inhibitori de protează. Într-un test pe un singur ciclu de infecție, raltegravirul a inhibat infectarea cu 23 tulpini izolate ale HIV, reprezentând 5 subtipuri non-B și 5 forme recombinante circulante, cu valori ale CI_{50} cuprinse între 5 și 12 nM.

Rezistența

Cele mai multe virusuri izolate de la pacienții la care tratamentul cu raltegravir a eșuat au prezentat un nivel ridicat al rezistenței la raltegravir, determinată de apariția a două sau mai multe mutații la nivelul integrazei. Cele mai multe au prezentat o mutație specifică la nivelul aminoacidului 155 (N155 modificat la H), aminoacidului 148 (Q148 modificat la H, K sau R) sau aminoacidului 143 (Y143 modificat la H, C sau R) împreună cu una sau mai multe mutații suplimentare la nivelul integrazei (de exemplu, L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutațiile specifice scad sensibilitatea virală la raltegravir, iar adăugarea altor mutații determină o scădere suplimentară a sensibilității la raltegravir. Factorii care au redus probabilitatea de dezvoltare a rezistenței au inclus încărcătura virală inițială mai mică și utilizarea unui alt medicament antiretroviral activ. Mutațiile care determină rezistența la raltegravir, conferă în general rezistență și la elvitegravir, un alt inhibitor al transferului catenar al integrazei. Mutațiile la nivelul aminoacidului 143 conferă o rezistență mai mare la raltegravir decât la elvitegravir și mutația E92Q conferă o rezistență mai mare la elvitegravir decât la raltegravir. Virusurile care prezintă o mutație la nivelul aminoacidului 148, împreună cu una sau mai multe mutații rezistente la raltegravir, pot de asemenea să prezinte rezistență semnificativă din punct de vedere clinic la dolutegravir.

Experiența clinică

Dovada eficacității raltegravir a fost bazată pe analiza datelor din săptămâna 96 din două studii clinice, randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo, (BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2, protocoale 018 și 019), la pacienți adulți tratați anterior, infectați cu HIV-1 și pe analiza datelor din săptămâna 240 dintr-un studiu clinic, randomizat, de tip dublu-orb, cu comparator activ (STARTMRK, Protocol 021) la pacienți adulți netratați anterior infectați cu HIV-1.

Eficacitate

La pacienții adulți tratați anterior

BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2 (studii clinice multicentrice, randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo) au evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravir în doză de 400 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo în asociere cu tratament de fond optimizat (OBT), la pacienți infectați cu HIV, în vârstă de 16 ani sau mai mult, cu rezistență documentată la cel puțin 1 medicament din fiecare dintre cele 3 clase (INRT, INNRT și IP) de terapii antiretrovirale. Înainte de randomizare, OBT au fost selecționate de către investigator pe baza tratamentului anterior urmat de pacient, precum și a testării inițiale genotipice și fenotipice a rezistenței virale.

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă), ca și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi și cel la care s-a administrat placebo. Pacienții fuseseră tratați anterior cu o valoare mediană de 12 antiretrovirale, pentru o perioadă mediană de 10 ani. O valoare mediană de 4 TAR-uri a fost utilizată în OBT.

Rezultatele analizei din săptămâna 48 și săptămâna 96

În Tabelul 4 sunt indicate rezultatele durabile ale analizei combinate din săptămâna 48 și săptămâna 96 obținute în studiile BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2, pentru pacienții tratați cu doza recomandată de raltegravir 400 mg de două ori pe zi.

Tabel 4
Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 96

BENCHMRK 1 și 2 cumulate	48 săptămâni		96 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent ARN-HIV < 400 copii/ml (În 95%)				
Toți pacienții [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100000 copii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celule/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 și mai mult	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (În 95%)				
Toți pacienții [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100000 copii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celule/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)

BENCHMRK 1 și 2 cumulate		48 săptămâni		96 săptămâni	
Parametrul		Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
2 și mai mult		75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Variația medie a numărului de celule CD4 (ÎI 95%), celule/mm³					
Toți pacienții [†]		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Caracteristici inițiale [‡]					
ARN-HIV > 100000 copii/ml		126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100000 copii/ml		100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³		121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³		104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 celule/mm ³		104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]					
0		81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1		113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 și mai mult		125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (ÎI) asociat.

[‡] În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virusologic au fost considerate începând cu procentul < 400 și 50 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virusologic modificările față de valorile inițiale.

[§] Scorul de sensibilitate genotipică (SSG) a fost definit ca numărul total de antiretrovirale orale din cadrul tratamentului de fond optimizat (OBT) la care izolatul viral al unui pacient a prezentat sensibilitate genotipică, pe baza testului de rezistență genotipică. Utilizarea enfuvirtidei în OBT la pacienții netratați anterior cu enfuvirtidă a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT. În mod similar, utilizarea darunavirului în OBT la pacienții netratați anterior cu darunavir a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT.

La administrarea raltegravir s-au obținut răspunsuri virologice (utilizând interpretarea tratament incomplet = eșec) cu valori ale ARN-HIV < 50 copii/ml la 61,7% din pacienți în săptămâna 16, la 62,1% în săptămâna 48 și la 57% în săptămâna 96. Unii pacienți au prezentat rebound viral între săptămâna 16 și săptămâna 96. Factorii asociați eșecului includ o încărcătură virală inițială mare și OBT care nu a inclus cel puțin un medicament puternic activ.

Trecerea la raltegravir

Studiile SWITCHMRK 1 & 2 (Protocol 032 & 033) au evaluat pacienți infectați cu HIV cărora li s-a administrat tratament supresiv (valorile de control ale ARN-HIV < 50 copii/ml; schemă terapeutică stabilă > 3 luni) cu lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimate de două ori pe zi plus cel puțin 2 inhibitori nucleozidici de revers transcriptază și i-au randomizat 1:1 pentru a continua lopinavir (+) ritonavir 2 comprimate de două ori pe zi (n=174 și respectiv n=178) sau pentru a înlocui lopinavir (+) ritonavir cu raltegravir 400 mg două ori pe zi (n=174 și respectiv n=176). Nu au fost excluși pacienții cu antecedente de eșec a răspunsului virusologic și nu a fost limitat numărul de tratamente antiretrovirale anterioare.

Aceste studii au fost încheiate după analiza eficacității primare în săptămâna 24 deoarece nu au reușit să demonstreze non-inferioritatea raltegravirului față de lopinavir (+) ritonavir. În ambele studii, în săptămâna 24, a fost menținută o supresie a valorilor ARN HIV la mai puțin de 50 copii/ml la 84,4% din grupul la care s-a administrat raltegravir, față de 90,6% din grupul la care s-a administrat lopinavir (+) ritonavir, (tratament incomplet = eșec). A se vedea pct. 4.4 cu privire la necesitatea de a administra raltegravir împreună cu alte două medicamente active.

La pacienții adulți netratați anterior

STARTMRK (studiu clinic multicentric, randomizat, de tip dublu-orb, cu comparator activ) a evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravir în doză de 400 mg de două ori pe zi comparativ cu efavirenz 600 mg administrat la ora de culcare, în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir

disoproxil, la pacienți netratați anterior infectați cu HIV cu valori ale ARN HIV > 5000 copii/ml. Randomizarea a fost stratificată prin controlul valorilor ARN HIV (≤ 50000 copii/ml; și > 50000 copii/ml) și prin statusul hepatitei B sau C (pozitiv sau negativ).

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă) și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi și grupul la care s-a administrat efavirenz 600 mg la ora de culcare.

Rezultatele analizei din săptămâna 48 și săptămâna 240

Cu privire la criteriul principal final de eficacitate, proporția de pacienți care au obținut valori ale ARN HIV < 50 copii/ml în săptămâna 48 a fost de 241/280 (86,1%) în grupul la care s-a administrat raltegravir și de 230/281 (81,9%) în grupul la care s-a administrat efavirenz. Diferența dintre tratamente (raltegravir – efavirenz) a fost de 4,2% cu un Î95% asociat de (-1,9, 10,3) stabilind că raltegravir este non-inferior efavirenzului (valoarea p de non-inferioritate < 0,001). Diferența dintre tratamente (raltegravir – efavirenz) din săptămâna 240 a fost 9,5% cu un Î95% asociat de (1,7, 17,3). Rezultatele din săptămâna 48 și săptămâna 240 pentru pacienții tratați cu doza recomandată de raltegravir 400 mg de două ori pe zi, din studiul STARTMRK, sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabel 5
Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 240

Studiul STARTMRK	48 săptămâni		240 săptămâni	
	ISENTRESS 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)	ISENTRESS 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (ÎI95%)				
Toți pacienții†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Caracteristici inițiale‡				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100000 copii/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Număr celule CD4	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
≤ 50 celule/mm ³				
> 50 și	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 celule/mm ³				
> 200 celule/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtip viral clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Non-clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Variația medie a numărului de celule CD4 (ÎI95%), celule/mm³				
Toți pacienții‡	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Caracteristici inițiale‡				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100000 copii/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Număr celule CD4	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
≤ 50 celule/mm ³				
> 50 și	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 celule/mm ³				
> 200 celule/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtip viral clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Non-clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (ÎI) asociat.

‡ În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virusologic au fost considerate începând cu procentul < 400 și 50 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virusologic modificările față de valorile inițiale.

Notă: Analiza se bazează pe toate datele disponibile.

Raltegravir și efavirenz au fost administrate în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani

IMPAACT P1066 este un studiu de fază I/II deschis multicentric efectuat pentru a evalua profilul farmacocinetic, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea raltegravir la copii infectați cu HIV. În acest studiu au fost înrolați 126 copii și adolescenți tratați anterior cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani. Pacienții au fost stratificați după vârstă, înrolând mai întâi adolescenți și apoi succesiv copii mai mici.

Pacienților li s-a administrat fie comprimatul de 400 mg (celor cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani), fie comprimatul masticabil (celor cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 12 ani). Raltegravir a fost administrat împreună cu un tratament de fond optimizat.

Etapa inițială de stabilire a dozei a inclus evaluare farmacocinetică intensivă. Selecția dozei a fost bazată pe obținerea unei expuneri plasmatice la raltegravir și concentrații minime similare celor observate la adulți și pe siguranța acceptabilă pe termen scurt. După selecția dozei, au fost înrolați pacienți suplimentari pentru a evalua siguranța pe termen lung, tolerabilitatea și eficacitatea. La 96 dintre cei 126 pacienți li s-a administrat doza recomandată de raltegravir (vezi pct. 4.2).

Tabel 6
Caracteristicile inițiale și rezultatele de eficacitate în săptămânile 24 și 48 din studiul IMPAACT P1066
(vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani)

Parametrul	Populația tratată cu doza finală	
	N=96	
Date demografice		
Vârstă (ani), mediana [interval]	13 [2 – 18]	
Sex masculin	49%	
Rasă		
Caucasiană	34%	
Neagră	59%	
Caracteristici inițiale		
ARN HIV-1 plasmatic (log ₁₀ copii/ml), medie [interval]	4,3 [2,7 - 6]	
Număr celule CD4 (celule/mm ³), mediana [interval]	481 [0 – 2361]	
Procent CD4, mediana [interval]	23,3% [0 – 44]	
ARN HIV-1 > 100000 copii/ml	8%	
Categoria HIV B sau C conform CDC	59%	
Înainte de TAR în funcție de clasă		
INNRT	78%	
IP	83%	
	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Răspuns		
Obținerea scăderii ≥ 1 log ₁₀ ARN HIV față de valoarea inițială sau < 400 copii/ml	72%	79%
Obținerea ARN HIV < 50 copii/ml	54%	57%
Creșterea numărului mediu de celule CD4 (%) față de valoarea inițială	119 celule/mm ³ (3,8%)	156 celule/mm ³ (4,6%)

Sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani

În studiul IMPAACT P1066 au fost de asemenea înrolați sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani infectați cu HIV, care au primit anterior tratament antiretroviral fie profilactic pentru prevenirea transmiterii infecției de la mamă la copil (PMTCT) și/sau ca terapie antiretrovirală combinată pentru tratamentul infecției cu HIV. Raltegravir a fost administrat sub formă de granule pentru suspensie orală indiferent de orarul meselor, în asociere cu un tratament de fond optimizat care a inclus lopinavir plus ritonavir, la două treimi din pacienți.

Tabel 7

Caracteristicile inițiale și rezultatele de eficacitate în săptămânile 24 și 48 din studiul IMPAACT P1066 (vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani)

Parametrul	N=26	
Date demografice		
Vârstă (săptămâni), mediana [interval]	28 [4 – 100]	
Sex masculin	65%	
Rasă		
Caucasiană	8%	
Neagră	85%	
Caracteristici inițiale		
ARN HIV-1 plasmatic (log ₁₀ copii/ml), medie [interval]	5,7 [3,1 - 7]	
Număr celule CD4 (celule/mm ³), mediana [interval]	1400 [131 – 3648]	
Procent CD4, mediana [interval]	18,6% [3,3 – 39,3]	
ARN HIV-1 > 100000 copii/ml	69%	
Categoria HIV B sau C conform CDC	23%	
Înainte de TAR în funcție de clasă		
INNRT	73%	
INRT	46%	
IP	19%	
	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Răspuns		
Obținerea scăderii ≥ 1 log ₁₀ ARN HIV față de valoarea inițială sau < 400 copii/ml	91%	85%
Obținerea ARN HIV < 50 copii/ml	43%	53%
Creșterea numărului mediu de celule CD4 (%) față de valoarea inițială	500 celule/mm ³ (7,5%)	492 celule/mm ³ (7,8%)
	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Eșec al răspunsului virusologic		
Pacienți non- respondenți	0	0
Pacienți care prezinta efect de rebound	0	4
Număr de pacienți cu genotip disponibil*	0	2

*Un pacient a prezentat o mutație la poziția 155.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Raltegravirul este rapid absorbit, cu un $t_{\max}$ de aproximativ 3 ore după administrarea dozei, așa cum s-a demonstrat la voluntari sănătoși cărora li s-au administrat pe cale orală doze unice de raltegravir, în condiții de repaus alimentar. ASC și $C_{\max}$ pentru raltegravir cresc proporțional cu doza la doze cuprinse între 100 mg și 1600 mg. $C_{12 \text{ ore}}$ a raltegravirului crește proporțional cu doza la doze cuprinse între 100 mg și 800 mg și ceva mai puțin decât proporțional cu doza la doze cuprinse între 100 mg și 1600 mg. Proporționalitatea cu doza nu a fost stabilită la pacienți.

În administrarea în două prize zilnice, starea farmacocinetică de echilibru este obținută rapid, aproximativ în primele 2 zile de administrare. Acumularea este minimă sau absentă în ASC și $C_{\max}$ și sunt dovezi de acumulare ușoară în $C_{12 \text{ ore}}$. Nu a fost determinată biodisponibilitatea absolută a raltegravirului.

raltegravir se poate administra cu sau fără alimente. În studiile pivot de siguranță și eficacitate, raltegravirul a fost administrat la pacienții HIV-pozitivi indiferent de ingestia de alimente. Administrarea unor doze repetate de raltegravir după o masă cu conținut lipidic moderat nu a afectat ASC pentru raltegravir într-o măsură importantă din punct de vedere clinic, creșterea fiind de 13% comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. $C_{12 \text{ ore}}$ a raltegravirului a fost cu 66% mai mare, iar $C_{\max}$ a fost cu 5% mai mare după o masă cu conținut lipidic moderat comparativ cu

administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea raltegravirului după o masă bogată în lipide a crescut ASC și $C_{\max}$ de aproximativ 2 ori și a crescut $C_{12 \text{ ore}}$ de 4,1 ori. Administrarea raltegravirului după o masă cu conținut lipidic scăzut a scăzut ASC și $C_{\max}$ cu 46% și respectiv 52%; $C_{12 \text{ ore}}$ a fost în esență nemodificată. Alimentele par să crească variabilitatea parametrilor farmacocinetici comparativ cu condiția de repaus alimentar.

Global, a fost observată o variabilitate importantă privind farmacocinetica raltegravirului. În ceea ce privește valorile $C_{12 \text{ ore}}$ observate în BENCHMRK 1 și 2, coeficientul de variație (CV - *coeficientul de variație*) pentru variabilitatea interindividuală = 212%, iar coeficientul de variație pentru variabilitatea intraindividuală = 122%. Sursele de variabilitate pot include diferențe privind administrarea în asociere cu alimente și medicamente.

Distribuție

Pentru concentrații plasmatice cuprinse între 2 și 10 μM , raltegravirul se leagă în proporție de aproximativ 83% de proteinele plasmatice umane.

La șobolan, raltegravirul a traversat rapid placenta, dar nu a penetrat bariera hematoencefalică într-o proporție semnificativă.

În două studii efectuate la pacienți infectați cu HIV-1 cărora li s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi, raltegravirul a fost rapid detectat în lichidul cefalorahidian. În primul studiu ($n=18$), concentrația mediană în lichidul cefalorahidian a fost 5,8% (interval 1 până la 53,5%) din concentrația plasmatică corespunzătoare. În al doilea studiu ($n=16$), concentrația mediană în lichidul cefalorahidian a fost 3% (interval 1 până la 61%) din concentrația plasmatică corespunzătoare. Aceste proporții mediane sunt de aproximativ 3 până la 6 ori mai scăzute decât fracția liberă de raltegravir în plasmă.

Metabolizare și eliminare

Timpul aparent de înjumătățire prin eliminare al raltegravirului este de aproximativ 9 ore, cu o fază α mai scurtă a timpului de înjumătățire (~1 oră) corespunzând pentru cea mai mare parte a ASC. După administrarea unei doze orale de raltegravir marcat radioactiv, aproximativ 51% și 32% din doză a fost excretată în fecale și, respectiv, în urină. În materiile fecale a fost identificat numai raltegravirul, majoritatea fiind derivat probabil din hidroliza raltegravirului-glucuronoconjugat excretat în bilă, așa cum s-a observat în studiile preclinice. În urină au fost detectați doi compuși, raltegravirul și raltegravirul-glucuronoconjugat, reprezentând 9% și, respectiv, 23% din doză. Principalul compus circulant a fost raltegravirul, reprezentând aproximativ 70% din radioactivitatea totală; restul de radioactivitate plasmatică a fost atribuită raltegravirului-glucuronoconjugat. Studii clinice care au utilizat inhibitori chimici izoformo-selectivi și UDP-glucuronoziltransferazele (UGT) cADN-exprimate au indicat faptul că UGT1A1 este principala enzimă responsabilă de formarea raltegravirului-glucuronoconjugat. Astfel, datele indică faptul că principalul mecanism al clearance-ului raltegravirului la om este glucuronoconjugarea mediată de UGT1A1.

Polimorfismul UGT1A1

La compararea a 30 subiecți cu genotip *28/*28 cu 27 subiecți cu genotip sălbatic raportul mediu geometric (Î 90%) al ASC a fost 1,41 (0,96, 2,09), iar raportul mediu geometric al $C_{12 \text{ ore}}$ a fost 1,91 (1,43, 2,55). Nu se consideră necesară ajustarea dozei la subiecții cu o activitate redusă a UGT1A1 datorată polimorfismului genetic.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pe baza unui studiu comparativ al formulărilor efectuat la adulți voluntari sănătoși, comprimatul masticabil și granulele pentru suspensie orală au o biodisponibilitate orală mai mare comparativ cu comprimatul de 400 mg. În acest studiu, administrarea comprimatului masticabil cu o masă bogată în grăsimi a determinat în medie scăderea ASC cu 6%, scăderea $C_{\max}$ cu 62% și creșterea $C_{12 \text{ ore}}$ cu 188% comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea comprimatului masticabil cu o masă bogată în grăsimi nu afectează farmacocinetica raltegravir în mod semnificativ clinic și

comprimatul masticabil poate fi administrat indiferent de alimente. Efectul alimentelor asupra granulelor pentru suspensie orală nu a fost studiat.

Tabelul 8 prezintă parametrii farmacocinetici pentru comprimatul de 400 mg, comprimatul masticabil și granulele pentru suspensia orală, în funcție de greutatea corporală.

Tabel 8

Parametri farmacocinetici ai raltegravir în studiul IMPAACT P1066 după administrarea dozelor menționate la pct. 4.2

Greutate corporală	Formulare	Doză	N*	Medie geometrică (%CV†) ASC _{0-12ore} (μM•h)	Medie geometrică (%CV†) C _{12ore} (nM)
≥25 kg	Comprimat filmat	400 mg de două ori pe zi	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Comprimat masticabil	Doză bazată pe greutatea corporală, a se vedea tabelele de dozaj pentru comprimatul masticabil	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 până la mai puțin de 25 kg	Comprimat masticabil	Doză bazată pe greutatea corporală, a se vedea tabelele de dozaj pentru comprimatul masticabil	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 până la mai puțin de 20 kg	Suspensie orală	Doză bazată pe greutatea corporală, a se vedea dozele din Tabelul 1	19	24,5 (43%)	113 (69%)
*Numărul de pacienți cu rezultate farmacocinetice (FC) intensive la doza finală recomandată.					
†Coeficient geometric de variație.					

Nou-născuții expuși la virusul HIV-1

IMPAACT P1110 este un studiu clinic de fază I pentru a evalua siguranța și farmacocinetica raltegravir granule pentru suspensie (GPS) cu schemă standard de îngrijire PMTCT la nou-născuți expuși la virusul HIV-1, născuți la termen. Nou-născuților din Cohorta 1 (N=16; 10 expuși și 6 neexpuși la raltegravir în uter) li s-au administrat 2 doze unice de raltegravir GPS (în decurs de 48 ore de la naștere și la 7 - 10 zile după naștere; nou-născuților din Cohorta 2 (N=26; toți neexpuși la raltegravir în uter) li s-au administrat doze zilnice de raltegravir GPS timp de 6 săptămâni: 1,5 mg/kg o dată pe zi în primele 48 ore de la naștere pe parcursul Săptămânii 1; 3 mg/kg de două ori pe zi - săptămânile 2 până la 4; și 6 mg/kg de două ori pe zi - săptămânile 5 și 6.

Tabelul 9 prezintă parametrii farmacocinetici pentru nou-născuții din Cohorta 2 la naștere și la 2 săptămâni de viață. *In vivo*, eliminarea raltegravir la om se face în principal prin glucuronoconjugare mediată de UGT1A1. Activitatea catalitică a UGT1A1 este neglijabilă la naștere și începe să se dezvolte după naștere. Pentru doza recomandată pentru nou-născuții cu vârsta mai mică de 4 săptămâni se ia în considerare creșterea rapidă a activității UGT1A1 și clearance-ul medicamentului de la naștere până la vârsta de 4 săptămâni.

Tabelul 9: Parametrii farmacocinetici ai raltegravir în studiul IMPAACT P1110 pentru stabilirea dozarelor în funcție de vârstă și greutate corporală pentru granulele pentru suspensie

Vârsta (ore/zile) la testarea farmacocinetică (PK)	Doză (Vezi Tabelul 2)	N*	Media geometrică (%CV†) ASC (mg*oră/l)	Media geometrică (% CV†) C _{minimă} (ng/ml)
Naștere – 48 ore	1,5 mg/kg o dată pe zi	25	38,2 (38,4%)‡	947,9 (64,2%)‡
15 până la 18 zile	3 mg/kg de două ori pe zi	23	14,3 (43,3%)§	558 (83,7%)§

*Numărul de pacienți cu rezultate farmacocinetice (FC) intensive la doza finală recomandată.
†Coeficient geometric de variație.
‡ASC_{0-24ore} (N = 24); C_{24ore}
§ASC_{0-12ore}; C_{12ore}

Vârșnici

Nu s-a înregistrat niciun efect al vârstei important din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai raltegravirului la subiecți sănătoși și la pacienți cu infecție produsă de virusul HIV-1, în intervalul de vârstă studiat (19 la 84 ani, cu puțini indivizi cu vârsta peste 65 ani).

Sexul, rasa și indicele de masă corporală (IMC)

Nu s-au înregistrat diferențe de farmacocinetică semnificative clinic datorate sexului, rasei sau indicelui de masă corporală (IMC) la adulți.

Insuficiența renală

Clearance-ul renal al medicamentului nemodificat este o cale minoră de eliminare. La adulți, nu s-au înregistrat diferențe farmacocinetice semnificative clinic între pacienții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși (vezi pct. 4.2). Deoarece nu se cunoaște măsura în care raltegravir poate fi dializabil, trebuie evitată administrarea înaintea unei ședințe de dializă.

Insuficiența hepatică

Raltegravirul este eliminat în principal prin glucuronoconjugare la nivel hepatic. La adulți, nu s-au înregistrat diferențe farmacocinetice semnificative clinic între pacienții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși. Nu a fost evaluat efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii raltegravirului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii non-clinice toxicologice, incluzând studii convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra dezvoltării și toxicitatea juvenilă, au fost efectuate cu raltegravir la șoarece, șobolan, câine și iepure. Efectele expunerii la doze suficient de mari față de nivelurile de expunere clinică nu indică niciun risc special pentru om.

Mutagenitate

În testele *in vitro* de mutagenitate microbiană (Ames), în analizele *in vitro* prin eluție alcalină pentru ruperea ADN-ului și studiile *in vitro* și *in vivo* pentru aberații cromozomiale nu au existat dovezi de mutagenitate sau genotoxicitate.

Carcinogenitate

Un studiu de carcinogenitate efectuat cu raltegravir la șoarece nu a evidențiat niciun potențial carcinogen. La cele mai mari valori ale dozei administrate, 400 mg/kg și zi la femele și 250 mg/kg și zi la masculi, expunerea sistemică a fost similară celei obținute la administrarea dozei clinice de 400 mg de două ori pe zi. La șobolan, au fost identificate tumori (carcinom cu celule scuamoase) nazale/rinofaringiene la doze de 300 și 600 mg/kg și zi la femele și la doze de 300 mg/kg și zi la

masculi. Aceste neoplazii ar putea fi rezultatul depunerilor locale și/sau aspirării medicamentului prin mucoasa nazală/rinofaringiană în timpul administrării orale prin gavaj și a iritației și inflamației cronice consecutive; este probabil ca acestea să aibă o relevanță limitată pentru utilizarea clinică urmărită. Pentru doza la care nu se observă efecte adverse (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*), expunerea sistemică a fost similară celei obținute la administrarea dozei clinice de 400 mg de două ori pe zi. Studiile clinice standard de genotoxicitate efectuate pentru evaluarea mutagenității și clastogenității au fost negative.

Toxicitate asupra dezvoltării

Raltegravirul nu a fost teratogen în studiile efectuate la șobolani și iepuri, privind toxicitatea asupra dezvoltării. O ușoară creștere a incidenței coastelor supranumerare, o variantă în procesul normal de dezvoltare, a fost observată la fetele de șobolan din femele expuse la raltegravir, la doze de aproximativ 4,4 ori mai mari decât expunerea la om pentru doza de 400 mg de două ori pe zi, pe baza ASC_{0-24 ore}. Nu au fost observate efecte asupra dezvoltării în cazul nivelurilor de expunere de 3,4 ori mai mari decât expunerea la om pentru doza de 400 mg de două ori pe zi, pe baza ASC_{0-24 ore}. Descoperiri similare nu au fost observate la iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

- Hidroxipropil celuloză
- Sucraloză
- Manitol (E 421)
- Glicerizat de monoamoniu
- Sorbitol (E 420)
- Fructoză
- Aromă de banană
- Zahăr
- Crospovidonă tip A
- Stearat de magneziu
- Hipromeloză 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Etilceluloză 20 cP
- Hidroxid de amoniu
- Trigliceride cu lanț mediu
- Acid oleic
- Celuloză microcristalină
- Croscarmeloză sodică

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani pentru plicul sigilat.

După reconstituire: 30 de minute atunci când este păstrat la temperaturi de sau sub 30 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plicuri PET/Al/PEJDL

O cutie conține 60 de plicuri, două seringi dozatoare de 1 ml, două seringi dozatoare de 3 ml, două seringi dozatoare de 10 ml pentru administrare orală și 2 măsuri dozatoare pentru amestecare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Fiecare plic de unică utilizare conține 100 mg raltegravir care se va amesteca cu 10 ml de apă rezultând o suspensie cu concentrația finală de 10 mg pe ml.

După administrarea volumului necesar, suspensia de medicament rămasă în măsura dozatoare pentru amestecare nu trebuie reutilizată, ci trebuie aruncată.

Părinții și/sau furnizorii de servicii medicale trebuie instruiți să citească broșura cu instrucțiunile de utilizare înainte de a prepara și de a administra ISENTRESS granule pentru suspensie orală la pacienții copii și adolescenți.

Doza trebuie administrată oral în 30 de minute de la amestecare.

Detalii complete despre modul de preparare și administrare a suspensiei, se pot găsi în broșura cu instrucțiuni de utilizare, care este inclusă în cutie.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 decembrie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 mai 2014.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru comprimate filmate de 400 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ISENTRESS 400 mg comprimate filmate
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține raltegravir 400 mg (sub formă de potasiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate
Ambalaj multiplu: 180 (3 flacoane a câte 60) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu alternați administrarea altor concentrații sau forme farmaceutice de Isentress fără să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 comprimate filmate (3 flacoane a câte 60)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ISENTRESS 400 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**Flacon pentru ISENTRESS 400 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ISENTRESS 400 mg comprimate filmate
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține raltegravir 400 mg (sub formă de potasiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu alternați administrarea altor concentrații sau forme farmaceutice de Isentress fără să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru comprimate filmate de 600 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ISENTRESS 600 mg comprimate filmate
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține raltegravir 600 mg (sub formă de potasiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate
Ambalaj multiplu: 180 (3 flacoane a câte 60) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Se administrează două comprimate o dată pe zi

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu alternați administrarea altor concentrații sau forme farmaceutice de Isentress fără să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 comprimate filmate (3 flacoane a câte 60)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ISENTRESS 600 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**Flacon pentru ISENTRESS 600 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ISENTRESS 600 mg comprimate filmate
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține raltegravir 600 mg (sub formă de potasiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Se administrează două comprimate o dată pe zi

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu alternați administrarea altor concentrații sau forme farmaceutice de Isentress fără să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie pentru comprimate masticabile de 100 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ISENTRESS 100 mg comprimate masticabile
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține raltegravir 100 mg (sub formă de potasiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține fructoză, sorbitol, zahăr și aspartam. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate masticabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu alternați administrarea altor concentrații sau forme farmaceutice de Isentress fără să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ISENTRESS 100 mg comprimate masticabile

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ISENTRESS 100 mg – etichetă de flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ISENTRESS 100 mg comprimate masticabile
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține raltegravir 100 mg (sub formă de potasiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține fructoză, E 420, zahăr și E 951. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate masticabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu alternați administrarea altor concentrații sau forme farmaceutice de Isentress fără să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru comprimate masticabile de 25 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ISENTRESS 25 mg comprimate masticabile
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține raltegravir 25 mg (sub formă de potasiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține fructoză, sorbitol, zahăr și aspartam. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate masticabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu alternați administrarea altor concentrații sau forme farmaceutice de Isentress fără să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ISENTRESS 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ISENTRESS 25 mg – etichetă de flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ISENTRESS 25 mg comprimate masticabile
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține raltegravir 25 mg (sub formă de potasiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține fructoză, E 420, zahăr și E 951. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate masticabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu alternați administrarea altor concentrații sau forme farmaceutice de Isentress fără să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie pentru ISENTRESS 100 mg granule pentru suspensie orală****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ISENTRESS 100 mg granule pentru suspensie orală
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține raltegravir 100 mg (sub formă de potasiu). După reconstituire suspensia orală are o concentrație de 10 mg pe ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține fructoză, sorbitol și zahăr. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 de plicuri, două seringi dozatoare de 1 ml, două seringi dozatoare de 3 ml și două de 10 ml pentru administrare orală și 2 măsuri dozatoare pentru amestecare.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul și broșura înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu alternați administrarea altor concentrații sau forme farmaceutice de Isentress fără să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ISENTRESS 100 mg granule pentru suspensie orală

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Unitate dozată (plic) pentru ISENTRESS 100 mg granule pentru suspensie orală – folie plic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ISENTRESS 100 mg granule
Raltegravir
Administrare orală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Isentress 400 mg comprimate filmate raltegravir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Dacă sunteți părintele unui copil care ia Isentress, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații împreună cu copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Isentress și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Isentress
3. Cum să luați Isentress
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Isentress
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Isentress și pentru ce se utilizează

Ce este Isentress

Isentress conține substanța activă raltegravir. Isentress este un medicament antiviral care acționează împotriva virusului imunodeficienței umane (HIV). Acesta este virusul care determină sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).

Cum acționează Isentress

Virusul produce o enzimă numită integrază HIV. Aceasta ajută virusul să se multiplice în celulele din organismul dumneavoastră. Isentress oprește activitatea acestei enzime. Atunci când este utilizat împreună cu alte medicamente, Isentress poate reduce concentrația virusului HIV din sângele dumneavoastră (aceasta se numește „încărcătură virală”) și vă crește numărul de celule CD4 (un tip de celule albe care au un rol important în menținerea unui sistem imunitar sănătos ajutând în lupta împotriva infecțiilor). Scăderea concentrației de HIV din sânge poate să îmbunătățească funcționarea sistemului dumneavoastră imunitar. Aceasta înseamnă că organismul dumneavoastră poate să lupte mai bine împotriva infecțiilor.

Când trebuie utilizat Isentress

Isentress este utilizat pentru a trata acele persoane care sunt infectate cu HIV. Medicul dumneavoastră v-a prescris Isentress pentru a vă ajuta să controlați infecția cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Isentress

Nu utilizați Isentress:

- Dacă sunteți alergic la raltegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Isentress, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Rețineți faptul că Isentress nu vindecă infecția cu HIV. Aceasta înseamnă că puteți în continuare să prezentați infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV. Cât timp luați acest medicament trebuie să continuați să vă prezentați în mod regulat la medicul dumneavoastră.

Afecțiuni psihice

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți istoric de depresie sau boală psihică. Depresia, inclusiv gânduri și comportamente de sinucidere au fost raportate la unii pacienți care iau acest medicament, în special la pacienții cu istoric de depresie sau boală psihică.

Afecțiuni osoase

Unii dintre pacienții care au primit tratament antiretroviral combinat pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea aportului de sânge la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral combinat, utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, reducerea severă a activității sistemului imunitar, indicii de masă corporală crescut, printre alții, pot fi unii dintre mulții factori de risc care pot duce la apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom dintre cele menționate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră.

Afecțiuni hepatice

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați avut anterior probleme la nivelul ficatului, inclusiv hepatită B sau C. Medicul dumneavoastră poate evalua gradul de severitate a bolii la nivelul ficatului înainte de a decide dacă puteți să luați acest medicament.

Infecții

Dacă observați orice simptome de infecție cum sunt febră și/sau stare de rău, spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat și un istoric de infecții cu germeni oportuniști, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV pot să apară semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare. Se presupune că aceste simptome apar din cauza unei îmbunătățiri a răspunsului imun individual, care permite organismului să lupte împotriva infecțiilor care puteau fi prezente fără simptome evidente.

După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în plus față de infecțiile cu germeni oportuniști, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism). Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, cum sunt slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

Afecțiuni musculare

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați în mod inexplicabil durere, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor pe perioada cât luați acest medicament.

Afecțiuni ale pielii

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție trecătoare pe piele. La unii pacienți care au luat acest medicament au fost raportate reacții cutanate și alergice severe și care pun viața în pericol.

Isentress împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente eliberate cu sau fără prescripție medicală.

Isentress poate interacționa cu alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați:

- antiacide (un tip de medicament care combate sau neutralizează acidul din stomac pentru a calma senzația de arsură din capul pieptului și indigestia). Nu este recomandat să luați Isentress în asociere cu anumite antiacide (cele care conțin aluminiu și/sau magneziu). Discutați cu medicul dumneavoastră ce alte antiacide puteți lua.
- săruri de fier (pentru a trata și preveni deficitul de fier sau anemia). Trebuie să așteptați cel puțin două ore între administrarea sărurilor de fier și administrarea Isentress, deoarece aceste medicamente pot reduce eficacitatea Isentress.
- rifampicină (un medicament utilizat pentru a trata unele infecții cum este tuberculoza), deoarece poate să scadă concentrația de Isentress. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare creșterea dozei de Isentress dacă luați rifampicină

Isentress împreună cu alimente și băuturi

Vezi punctul 3.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu mergeți pe bicicletă dacă vă simțiți amețit după utilizarea acestui medicament.

Isentress conține lactoză

Acest medicament conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Isentress conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Isentress

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur. Isentress trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente pentru infecția cu HIV.

Cât să luați

Adulți

Doza recomandată este 1 comprimat (400 mg) pe cale orală, de două ori pe zi.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza recomandată de Isentress este 400 mg pe cale orală, de două ori pe zi pentru adolescenți și copii cu greutate corporală de cel puțin 25 kg.

Nu mestecați, nu zdrobiți sau nu rupeți comprimatele deoarece acest lucru poate modifica concentrația medicamentului din organismul dumneavoastră. Acest medicament poate fi luat cu sau fără alimente sau băuturi.

Isentress este disponibil și sub formă de comprimat de 600 mg, de comprimat masticabil și de granule pentru suspensie orală.

Nu alternați administrarea comprimatului de 400 mg, a comprimatului de 600 mg, a comprimatului masticabil sau a granulelor pentru suspensie orală fără să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă luați mai mult Isentress decât trebuie

Nu luați mai multe comprimate decât v-a recomandat medicul. Dacă ați luat prea multe comprimate adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Isentress

- Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți.
- Cu toate acestea, dacă a sosit momentul pentru doza următoare, treceți peste doza uitată și reveniți la schema dumneavoastră obișnuită de administrare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Isentress

Este important să luați Isentress exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu modificați doza sau nu încetați să luați acest medicament fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală. Nu încetați să luați Isentress deoarece:

- Este foarte important să luați toate medicamentele dumneavoastră pentru infecția cu HIV în modul recomandat și la orele indicate. Aceasta poate ajuta ca medicația dumneavoastră să acționeze mai bine. De asemenea, scade șansa ca medicația dumneavoastră să nu mai poată combate infecția cu HIV (fenomen numit și „rezistență la medicament”).
- Când Isentress este pe terminate, procurați-vă medicamentul de la medicul dumneavoastră sau de la farmacie. Faceți acest lucru, deoarece este foarte important să nu rămâneți fără medicament, nici măcar pentru o perioadă scurtă de timp. În timpul unei scurte pauze în administrarea medicamentului, cantitatea de virus din sângele dumneavoastră poate să crească. Aceasta poate însemna că virusul HIV va dezvolta rezistență la Isentress și va deveni mai greu de tratat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave – acestea sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Adresați-vă imediat unui medic, dacă observați oricare dintre următoarele:

- infecții cu herpes inclusiv herpes zoster
- anemie inclusiv cauzată de concentrația scăzută de fier
- semne și simptome de infecție sau inflamație
- tulburări mentale
- intenție sau tentativă de sinucidere
- inflamație a stomacului
- inflamație a ficatului
- insuficiență hepatică
- erupție alergică trecătoare pe piele
- anumite tipuri de afecțiuni ale rinichilor

- ingestia unor cantități mai mari de medicament decât cele recomandate

Adresați-vă imediat unui medic, dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 10 persoane

- scăderea poftei de mâncare
- tulburări de somn; vise neobișnuite; coșmaruri; comportament neobișnuit; stare de tristețe profundă și inutilitate
- senzație de amețeală; dureri de cap
- senzație de învârtire
- balonare; dureri abdominale; diaree; acumulare excesivă de gaz în stomac sau intestin; greață; vărsături; indigestie; răgâit
- anumite tipuri de erupții trecătoare pe piele (mai frecvent când se utilizează în asociere cu darunavir)
- oboseală, stare de oboseală sau de slăbiciune neobișnuită; febră
- valori crescute ale testelor sanguine hepatice, valori neobișnuite ale celulelor albe din sânge; valori crescute ale grăsimilor în sânge; valori crescute ale enzimelor din glandele salivare sau pancreas

Mai puțin frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 100 persoane

- infecția rădăcinii firului de păr; gripă; infecții ale pielii cauzate de virusuri; vărsături sau diaree cauzate de un agent infecțios; infecții ale tractului respirator superior; abcese ale ganglionilor limfatici
- negi
- durere la nivelul ganglionilor limfatici; număr scăzut de celule albe din sânge care combat infecția; umflarea ganglionilor de la nivelul gâtului, de la subraț și a celor inghinali
- reacții alergice
- creșterea poftei de mâncare; diabet zaharat; valori crescute ale colesterolului și lipidelor în sânge; valori crescute ale glucozei în sânge; sete excesivă; scădere severă în greutate; valori crescute ale grăsimilor (cum sunt colesterolul și trigliceridele) în sânge; tulburări ale țesutului gras
- stare de anxietate; stare de confuzie; stare depresivă; schimbări de dispoziție; atac de panică
- pierderi de memorie; durere în mână determinată de compresia unui nerv; tulburări de atenție; amețeli la schimbarea rapidă a poziției; gust neobișnuit; somnolență accentuată; lipsă de energie; uitare; migrene; pierderea sensibilității; amorțeală sau slăbiciune a brațelor și/sau picioarelor; furnicăături; somnolență; durere de cap datorată tensiunii arteriale; tremurături; somn de slabă calitate
- tulburări de vedere
- bâzâit, pocnituri, şuierat, țiuit sau alte zgomote persistente în urechi
- palpitații; ritm încetinit al inimii; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- bufeuri; tensiune arterială mare
- voce aspră, răgușită sau iritată; sângerări din nas; congestie nazală
- dureri în partea superioară a abdomenului; disconfort rectal; constipație; senzație de uscăciune a gurii; senzație de arsură în capul pieptului; durere la înghițire; inflamație a pancreasului; ulcer sau durere de stomac sau intestin superior; sângerări anale; disconfort gastric; inflamație a gingiilor; limbă umflată, roșie, dureroasă
- acumularea de grăsime în ficat
- acnee; pierdere neobișnuită a părului sau subțiere a firului de păr; înroșire a pielii; distribuție neobișnuită a grăsimii la nivelul corpului, care poate include pierderea grăsimii de la nivelul picioarelor, mâinilor și feței și creșterea cantității de grăsime la nivelul abdomenului; transpirație excesivă; transpirații nocturne; îngroșare și mâncărime a pielii din cauza scărpănării repetate; leziuni la nivelul pielii; uscăciune a pielii
- dureri ale articulațiilor; boală cu articulații dureroase; dureri de spate; dureri osoase/musculare; sensibilitate sau slăbiciune musculară; durere la nivelul gâtului; durere în mâini sau picioare; inflamație a tendoanelor; scădere a cantității de minerale din oase

- pietre la rinichi; urinare în timpul nopții; chist la nivelul rinichilor
- disfuncție erectilă; mărirea sânilor la bărbați; simptome de menopauză
- disconfort toracic; frisoane; umflarea feței; stare de nervozitate; stare generală de rău; formațiuni la nivelul gâtului, umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor; durere
- scădere a numărului de celule albe; scădere a numărului de trombocite din sânge (un tip de celule care ajută la coagularea sângelui); teste sanguine indicând reducerea funcției renale; valori crescute ale glucozei în sânge; valori crescute ale enzimelor musculare în sânge; prezența glucozei în urină; prezența celulelor roșii în urină; creștere în greutate; creștere a dimensiunii taliei; valori scăzute ale proteinelor din sânge (albumină); creșterea timpului de coagulare a sângelui

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

- hiperactivitate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Isentress

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Păstrați flaconul bine închis, împreună cu desicantul (agent de uscare) pentru a fi protejat de umiditate. Nu înghițiți desicantul.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Isentress

Substanța activă este raltegravir. Fiecare comprimat filmat conține raltegravir 400 mg (sub formă de potasiu).

Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, fosfat de calciu dibazic anhidru, hipromeloză 2208, poloxamer 407, stearil fumarat de sodiu și stearat de magneziu. În plus, învelișul filmat conține următoarele componente inactive: alcool polivinilic, dioxid de titan, polietilenglicol 3350, talc, oxid roșu de fer și oxid negru de fer.

Cum arată Isentress și conținutul ambalajului

Comprimatul filmat de 400 mg are formă ovală, culoare roz și este marcat cu „227” pe una dintre fețe. Sunt disponibile două mărimi de ambalaj: ambalaje care conțin câte 1 flacon cu 60 comprimate și ambalaje multiple formate din 3 flacoane, fiecare conținând câte 60 comprimate. Flaconul conține desicant.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în <{MM/YYYY}>{month YYYY}>.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

Isentress 600 mg comprimate filmate raltegravir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Dacă sunteți părintele unui copil care ia Isentress, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații împreună cu copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Isentress și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Isentress
3. Cum să luați Isentress
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Isentress
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Isentress și pentru ce se utilizează

Ce este Isentress

Isentress conține substanța activă raltegravir. Isentress este un medicament antiretroviral care acționează împotriva virusului imunodeficienței umane (HIV). Acesta este virusul care produce sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA).

Cum acționează Isentress

Virusul produce o enzimă numită integraza HIV. Aceasta ajută virusul să se multiplice în celulele din organismul dumneavoastră. Isentress oprește activitatea acestei enzime. Atunci când este utilizat împreună cu alte medicamente, Isentress poate reduce concentrația virusului HIV din sângele dumneavoastră (acest lucru fiind numit „încărcătură virală”) și să vă crească numărul de celule CD4 (un tip de celule albe care au rol important în menținerea unui sistem imunitar sănătos ajutând în lupta împotriva infecțiilor). Scăderea concentrației de HIV din sânge poate să îmbunătățească funcționarea sistemului dumneavoastră imunitar. Aceasta înseamnă că organismul dumneavoastră poate să lupte mai bine împotriva infecțiilor.

Când trebuie utilizat Isentress

Isentress 600 mg comprimate filmate este utilizat pentru a trata adulți, adolescenți și copii cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg care sunt infectați cu HIV. Medicul dumneavoastră v-a prescris Isentress pentru a vă ajuta să controlați infecția cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Isentress

Nu luați Isentress:

- dacă sunteți alergic la raltegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Isentress, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Țineți minte că Isentress nu vindecă infecția cu HIV. Acest lucru înseamnă că puteți să dobândiți alte infecții sau boli asociate cu HIV. Trebuie să mergeți la medicul dumneavoastră cu regularitate cât timp luați acest medicament.

Afecțiuni psihice

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți istoric de depresie sau de boală psihică. Depresia, inclusiv gânduri și comportamente de sinucidere, au fost raportate la unii pacienți care iau acest medicament, în special la pacienții cu istoric de depresie sau boală psihică.

Afecțiuni ale oaselor

Unii dintre pacienții care au primit tratament antiretroviral combinat pot dezvolta o afecțiune oasească numită osteonecroză (moartea țesutului osos produsă de pierderea aportului de sânge la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral combinat, utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, reducerea severă a activității sistemului imunitar, indice de masă corporală crescut, printre alții, pot fi unii dintre mulții factori de risc care pot duce la apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, disconfort și dureri articulare (în special la nivelul șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate de mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom dintre cele menționate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră.

Afecțiuni ale ficatului

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați avut anterior probleme la nivelul ficatului, inclusiv hepatită B sau C. Medicul dumneavoastră poate evalua gradul de severitate a bolii la nivelul ficatului înainte de a decide dacă puteți să luați acest medicament.

Infecții

Dacă observați orice simptome de infecție, cum sunt febra și/sau stare de rău, spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. La unii pacienți cu infecție HIV în stadiu avansat și un istoric de infecții cu germenii oportuniști, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV, pot să apară semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare. Se presupune că aceste simptome apar din cauza unei îmbunătățiri a răspunsului imun individual, care permite organismului să lupte împotriva infecțiilor care pot să fie prezente fără simptome evidente.

După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în plus față de infecțiile cu germenii oportuniști, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism). Afecțiunile autoimune pot să apară după mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome cum sunt slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremor, hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

Afecțiuni ale mușchilor

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați în mod inexplicabil durere, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor pe perioada cât luați acest medicament.

Afecțiuni ale pielii

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție trecătoare pe piele. La unii pacienți care au luat acest medicament au fost raportate reacții cutanate și alergice severe și care pun viața în pericol.

Isentress împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Isentress poate interacționa cu alte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați:

- antiacide (un tip de medicament care combate sau neutralizează acidul din stomac pentru a calma senzația de arsură din capul pieptului și indigestia)
- săruri de fier (pentru a trata și preveni deficitul de fier sau anemia). Trebuie să așteptați cel puțin două ore între administrarea sărurilor de fier și administrarea Isentress, deoarece aceste medicamente pot reduce eficacitatea Isentress.
- atazanavir (un medicament antiretroviral)
- rifampicină (un medicament utilizat pentru a trata unele infecții cum este tuberculoza)
- tipranavir/ritonavir (medicamente antiretrovirale)

Păstrați o listă cu toate medicamentele dumneavoastră pentru a o arăta medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Puteți să solicitați medicului dumneavoastră sau farmacistului o listă cu medicamentele care interacționează cu Isentress.
- Nu începeți să luați un medicament nou fără a vă consulta cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate spune dacă este sigur să luați Isentress împreună cu alte medicamente.

Isentress împreună cu alimente și băuturi

Vezi pct. 3.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Isentress 1200 mg (două comprimate de 600 mg administrate o dată pe zi) nu este recomandat în timpul sarcinii deoarece acesta nu a fost studiat la gravide.
- Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu folosiți vehicule, nu conduceți și nu mergeți pe bicicletă dacă vă simțiți amețit după utilizarea acestui medicament.

Isentress conține lactoză

Acest medicament conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Isentress conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Isentress

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu

asistenta medicală dacă nu sunteți sigur. Isentress trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV.

Cât să luați

Adulți, copii și adolescenți – cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg

Doza recomandată de Isentress este de 1200 mg administrată pe cale orală ca două comprimate de 600 mg o dată pe zi.

Nu mestecați, nu zdrobiți, sau nu rupeți comprimatele deoarece acest lucru poate schimba concentrația medicamentului din organismul dumneavoastră. Acest medicament poate fi luat cu sau fără alimente sau băuturi.

Isentress este disponibil și sub formă de comprimat de 400 mg, de comprimat masticabil și de granule pentru suspensie orală:

Nu alternați administrarea comprimatului de 600 mg, a comprimatului de 400 mg, a comprimatului masticabil sau a granulelor pentru suspensie orală fără să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă luați mai mult Isentress decât trebuie

Nu luați mai multe comprimate decât v-a recomandat medicul. Dacă luați mai multe comprimate, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Isentress

- Dacă ați uitat să luați o doză de medicament, luați-o imediat ce vă amintiți.
- Cu toate acestea, dacă a sosit momentul pentru doza următoare, treceți peste doza uitată și reveniți la schema dumneavoastră obișnuită de administrare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă încetați să luați Isentress

Este important să luați Isentress exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu modificați doza sau nu încetați să luați acest medicament fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală.

Nu încetați să luați Isentress deoarece:

- Este foarte important să luați toate medicamentele dumneavoastră pentru infecția cu HIV în modul recomandat și la orele indicate. Acest lucru poate ajuta ca medicamentele dumneavoastră să acționeze mai bine. De asemenea, scade șansa ca medicamentele dumneavoastră să nu mai poată să combată infecția cu HIV (fenomen numit și „rezistență la medicamente”).
- Atunci când rezerva dumneavoastră de Isentress este pe terminate, procurați-vă medicamentul de la medicul dumneavoastră sau de la farmacie. Faceți acest lucru, deoarece este foarte important să nu rămâneți fără medicament, nici măcar pentru o perioadă scurtă de timp. În timpul unei scurte pauze în administrarea medicamentului, cantitatea de virus din sângele dumneavoastră poate să crească. Aceasta poate însemna că virusul HIV va dezvolta rezistență la Isentress și va deveni mai greu de tratat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave – acestea sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Consultați imediat un medic, dacă observați oricare din următoarele:

- infecții cu herpes inclusiv herpes zoster
- anemie inclusiv anemia datorată concentrației scăzute de fier

- semne și simptome de infecție sau inflamație
- tulburări psihice
- intenție sau tentativă de suicid
- inflamația stomacului
- inflamația ficatului
- insuficiență hepatică
- erupție alergică trecătoare pe piele
- anumite tipuri de afecțiuni ale rinichilor
- ingestia unor cantități mai mari de medicament decât cele recomandate

Adresați-vă imediat unui medic, dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 10 persoane

- scăderea poftei de mâncare
- tulburări de somn; vise neobișnuite; coșmaruri; comportament neobișnuit; stare de tristețe profundă și de inutilitate
- senzație de amețeală; dureri de cap
- senzație de învârtire
- balonare; dureri abdominale; diaree; acumulare excesivă de gaz în stomac sau în intestin; stare de rău; vărsături; indigestie; răgâit
- anumite tipuri de erupții trecătoare pe piele (mai frecvent când se utilizează în asociere cu darunavir)
- oboseală, stare de oboseală sau de slăbiciune neobișnuită; febră
- valori crescute ale testelor sanguine hepatice, valori neobișnuite ale celulelor albe din sânge; valori crescute ale grăsimilor în sânge; valori crescute ale enzimelor din glandele salivare sau din pancreas

Mai puțin frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 100 persoane

- infecția rădăcinii firului de păr; gripă; infecții ale pielii cauzate de virusuri; vărsături sau diaree cauzate de un agent infecțios; infecții ale tractului respirator superior; abcese ale ganglionilor limfatici
- negi
- durere la nivelul ganglionilor limfatici; număr scăzut de celule albe din sânge care combat infecția; umflarea ganglionilor de la nivelul gâtului, de la subraț și a celor inghinali
- reacții alergice
- creșterea poftei de mâncare; diabet zaharat; valori crescute ale colesterolului și lipidelor în sânge; valori crescute ale glucozei în sânge; sete excesivă; scădere severă în greutate; valori crescute ale grăsimilor (cum sunt colesterolul și trigliceridele) în sânge; tulburări ale țesutului gras
- stare de anxietate; stare de confuzie; stare depresivă; schimbări de dispoziție; atac de panică
- pierderi de memorie; durere în mână determinată de compresia unui nerv; tulburări de atenție; amețeli la schimbarea rapidă a poziției; gust neobișnuit; somnolență accentuată; lipsă de energie; uitare; migrene; pierderea sensibilității; amorțeală sau slăbiciune a brațelor și/sau picioarelor; furnicături; somnolență; durere de cap datorată tensiunii arteriale; tremurături; somn de slabă calitate
- tulburări de vedere
- bâzâit, pocnituri, șuierat, țuit sau alte zgomote persistente în urechi
- palpitații; ritm încetinit al inimii; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- bufeuri; tensiune arterială mare
- voce aspră, răgușită sau iritată; sângerări din nas; congestie nazală
- dureri în partea superioară a abdomenului; disconfort rectal; constipație; senzație de uscăciune a gurii; senzație de arsură în capul pieptului; durere la înghițire; inflamație a pancreasului; ulcer sau durere de stomac sau de intestin superior; sângerări anale; disconfort gastric; inflamație a gingiilor; limbă umflată, roșie, dureroasă
- acumularea de grăsime în ficat

- acnee; pierdere neobișnuită a părului sau subțiere a firului de păr; înroșire a pielii; distribuție neobișnuită a grăsimii la nivelul corpului, care poate include pierderea grăsimii de la nivelul picioarelor, mâinilor și feței și creșterea cantității de grăsime de la nivelul abdomenului; transpirație excesivă; transpirații nocturne; îngroșare și mâncărime a pielii din cauza scărpinării repetate; leziuni la nivelul pielii; uscăciune a pielii
- dureri ale articulațiilor; boală cu articulații dureroase; dureri de spate; dureri osoase/musculare; sensibilitate sau slăbiciune musculară; durere la nivelul gâtului; durere în mâini sau picioare; inflamație a tendoanelor; scădere a cantității de minerale din oase
- pietre la rinichi; urinare în timpul nopții; chist la nivelul rinichilor
- disfuncție erectilă; mărirea sânilor la bărbați; simptome de menopauză
- disconfort toracic; frisoane; umflarea feței; stare de nervozitate; stare generală de rău; formațiune la nivelul gâtului, umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor; durere
- scădere a numărului de celule albe; scădere a numărului de trombocite din sânge (un tip de celule care ajută la coagularea sângelui); teste sanguine indicând reducerea funcției renale; valori crescute ale glucozei în sânge; valori crescute ale enzimelor musculare în sânge; prezența glucozei în urină; prezența celulelor roșii în urină; creștere în greutate; creștere a dimensiunii taliei; valori scăzute ale proteinelor din sânge (albumină); creșterea timpului de coagulare a sângelui

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

- hiperactivitate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Isentress

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Păstrați flaconul bine închis, împreună cu desicantul (agent de uscare) pentru a fi protejat de umiditate. Nu înghițiți desicantul.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Isentress

Substanța activă este raltegravir. Fiecare comprimat filmat conține raltegravir 600 mg (sub formă de potasiu).

Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, hipromeloză 2910, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu. În plus, învelișul filmat conține următoarele componente inactive: lactoză monohidrat, hipromeloză 2910, dioxid de titan, triacetină, oxid galben de fier și negru de fier. De asemenea, comprimatul poate să conțină urme de ceară carnauba.

Cum arată Isentress și conținutul ambalajului

Comprimatul filmat de 600 mg este de culoare galbenă, are formă ovală, inscripționat cu logo-ul MSD și marcat cu „242” pe o față și neted pe cealaltă față.

Sunt disponibile două mărimi de ambalaj: ambalaje care conțin câte 1 flacon cu 60 comprimate și ambalaje multiple formate din 3 flacoane, fiecare conținând câte 60 comprimate. Flaconul conține desicant.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în <{MM/YYYY}><{month YYYY}>.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Isentress 25 mg comprimate masticabile Isentress 100 mg comprimate masticabile raltegravir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Dacă sunteți părintele unui copil care ia Isentress, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații împreună cu copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Isentress și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Isentress
3. Cum să luați Isentress
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Isentress
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Isentress și pentru ce se utilizează

Ce este Isentress

Isentress conține substanța activă raltegravir. Isentress este un medicament antiviral care acționează împotriva virusului imunodeficienței umane (HIV). Acesta este virusul care determină sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).

Cum acționează Isentress

Virusul produce o enzimă numită integrază HIV. Aceasta ajută virusul să se multiplice în celulele din organismul dumneavoastră. Isentress oprește activitatea acestei enzime. Atunci când este utilizat împreună cu alte medicamente, Isentress poate reduce concentrația virusului HIV din sângele dumneavoastră (aceasta se numește „încărcătură virală”) și vă crește numărul de celule CD4 (un tip de celule albe care au un rol important în menținerea unui sistem imunitar sănătos ajutând în lupta împotriva infecțiilor). Scăderea concentrației de HIV din sânge poate să îmbunătățească funcționarea sistemului dumneavoastră imunitar. Aceasta înseamnă că organismul dumneavoastră poate să lupte mai bine împotriva infecțiilor.

Când trebuie utilizat Isentress

Isentress este utilizat pentru a trata acele persoane care sunt infectate cu HIV. Medicul dumneavoastră v-a prescris Isentress pentru a vă ajuta să controlați infecția cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Isentress

Nu utilizați Isentress:

- dacă sunteți alergic la raltegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate lapct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Isentress, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Rețineți faptul că Isentress nu vindecă infecția cu HIV. Aceasta înseamnă că puteți în continuare să prezentați infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV. Cât timp luați acest medicament trebuie să continuați să vă prezentați în mod regulat la medicul dumneavoastră.

Afecțiuni psihice

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți istoric de depresie sau de boală psihică. Depresia, inclusiv gânduri și comportamente de sinucidere au fost raportate la unii pacienți care iau acest medicament, în special la pacienții cu istoric de depresie sau boală psihică.

Afecțiuni osoase

Unii dintre pacienții care au primit tratament antiretroviral combinat pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea aportului de sânge la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral combinat, utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, reducerea severă a activității sistemului imunitar, indicele de masă corporală crescut, printre alții, pot fi unii dintre multiplii factori de risc care pot duce la apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom dintre cele menționate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră.

Afecțiuni hepatice

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați avut anterior probleme la nivelul ficatului, inclusiv hepatită B sau C. Medicul dumneavoastră poate evalua gradul de severitate a bolii la nivelul ficatului înainte de a decide dacă puteți să luați acest medicament.

Infecții

Dacă observați orice simptome de infecție cum sunt febră și/sau stare de rău, spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat și un istoric de infecții cu germenii oportuniști, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV pot să apară semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare. Se presupune că aceste simptome apar din cauza unei îmbunătățiri a răspunsului imun individual, care permite organismului să lupte împotriva infecțiilor care puteau fi prezente fără simptome evidente.

După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în plus față de infecțiile cu germenii oportuniști, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism). Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, cum sunt slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

Afecțiuni musculare

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați în mod inexplicabil durere, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor pe perioada cât luați acest medicament.

Afecțiuni ale pielii

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție trecătoare pe piele. La unii pacienți care au luat acest medicament au fost raportate reacții cutanate și alergice severe și care pun viața în pericol.

Isentress împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente eliberate cu sau fără prescripție medicală.

Isentress poate interacționa cu alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați:

- antiacide (un tip de medicament care combate sau neutralizează acidul din stomac pentru a calma senzația de arsură din capul pieptului și indigestia). Nu este recomandat să luați Isentress în asociere cu anumite antiacide (cele care conțin aluminiu și/sau magneziu). Discutați cu medicul dumneavoastră ce alte antiacide puteți lua.
- săruri de fier (pentru a trata și preveni deficitul de fier sau anemia). Trebuie să așteptați cel puțin două ore între administrarea sărurilor de fier și administrarea Isentress, deoarece aceste medicamente pot reduce eficacitatea Isentress.
- rifampicină (un medicament utilizat pentru a trata unele infecții cum este tuberculoza), deoarece poate să scadă concentrația de Isentress. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare creșterea dozei de Isentress dacă luați rifampicină

Isentress împreună cu alimente și băuturi

Vezi punctul 3.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Isentress sub formă de comprimate masticabile nu este recomandat în timpul sarcinii deoarece acesta nu a fost studiat la gravide.
- Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu mergeți pe bicicletă dacă vă simțiți amețit după utilizarea acestui medicament.

Isentress 25 mg comprimat masticabil

Isentress 25 mg comprimat masticabil conține fructoză

Acest medicament conține până la 0,54 mg fructoză per fiecare comprimat.

Fructoza poate afecta dentiția.

Isentress 25 mg comprimat masticabil conține sorbitol

Acest medicament conține până la 1,5 mg sorbitol (E 420) per fiecare comprimat.

Isentress 25 mg comprimat masticabil conține zahăr

Acest medicament conține până la 3,5 mg zahăr per fiecare comprimat masticabil de 25 mg.

Zahărul poate dăuna dinților.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Isentress 25 mg comprimat masticabil conține aspartam

Acest medicament conține până la 0,47 mg aspartam (E 951) per fiecare comprimat masticabil de 25 mg care este echivalent cu până la 0,05 mg fenilalanină. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilcetonurie, afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Isentress 25 mg comprimat masticabil conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Isentress 100 mg comprimat masticabil**Isentress 100 mg comprimat masticabil conține fructoză**

Acest medicament conține până la 1,07 mg fructoză per fiecare comprimat.

Fructoza poate afecta dentiția.

Isentress 100 mg comprimat masticabil conține sorbitol

Acest medicament conține până la 2,9 mg sorbitol (E 420) per fiecare comprimat.

Isentress 100 mg comprimat masticabil conține zahăr

Acest medicament conține până la 7 mg zahăr per fiecare comprimat masticabil de 100 mg.

Zahărul poate dăuna dinților.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Isentress 100 mg comprimat masticabil conține aspartam

Acest medicament conține până la 0,93 mg aspartam (E 951) per fiecare comprimat masticabil de 100 mg care este echivalent cu până la 0,10 mg fenilalanină. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilcetonurie, afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Isentress 100 mg comprimat masticabil conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Isentress

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur. Isentress trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente pentru infecția cu HIV.

Comprimatul masticabil de 100 mg poate fi divizat în două doze egale. Totuși, ruperea comprimatului trebuie evitată oricând este posibil.

Cât să luați**Doza pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani**

Medicul va stabili doza corespunzătoare de comprimat masticabil în funcție de vârsta și greutatea corporală a copilului. Această doză nu trebuie să depășească 300 mg de două ori pe zi. Medicul vă va spune câte comprimate masticabile trebuie să ia copilul.

Isentress este disponibil și sub formă de comprimat de 400 mg, de comprimat de 600 mg și de granule pentru suspensie orală.

Nu alternați administrarea comprimatului masticabil, a granulelor pentru suspensie orală, a comprimatului de 600 mg sau a comprimatului de 400 mg fără să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Copiii trebuie să respecte programările consultațiilor la medic deoarece doza lor de Isentress trebuie ajustată pe măsură ce înaintează în vârstă, cresc sau câștigă în greutate. Este posibil ca medicul să dorească să prescrie comprimatul de 400 mg atunci când aceștia sunt capabili să înghită un comprimat.

Acest medicament poate fi luat cu sau fără alimente sau băuturi.

Dacă luați mai mult Isentress decât trebuie

Nu luați mai multe comprimate decât v-a recomandat medicul. Dacă ați luat prea multe comprimate adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Isentress

- Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți.
- Cu toate acestea, dacă a sosit momentul pentru doza următoare, treceți peste doza uitată și reveniți la schema dumneavoastră obișnuită de administrare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Isentress

Este important să luați Isentress exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu modificați doza sau nu încetați să luați acest medicament fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală. Nu încetați să luați Isentress deoarece:

- Este foarte important să luați toate medicamentele dumneavoastră pentru infecția cu HIV în modul recomandat și la orele indicate. Aceasta poate ajuta ca medicația dumneavoastră să acționeze mai bine. De asemenea, scade șansa ca medicația dumneavoastră să nu mai poată combate infecția cu HIV (fenomen numit și „rezistență la medicament”).
- Când Isentress este pe terminate, procurați-vă medicamentul de la medicul dumneavoastră sau de la farmacie. Faceți acest lucru, deoarece este foarte important să nu rămâneți fără medicament, nici măcar pentru o perioadă scurtă de timp. În timpul unei scurte pauze în administrarea medicamentului, cantitatea de virus din sângele dumneavoastră poate să crească. Aceasta poate însemna că virusul HIV va dezvolta rezistență la Isentress și va deveni mai greu de tratat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave – acestea sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Adresați-vă imediat unui medic, dacă observați oricare dintre următoarele:

- infecții cu herpes inclusiv herpes zoster
- anemie inclusiv cauzată de concentrația scăzută de fier
- semne și simptome de infecție sau inflamație
- tulburări mentale
- intenție sau tentativă de sinucidere
- inflamație a stomacului
- inflamație a ficatului
- insuficiență hepatică
- erupție alergică trecătoare pe piele
- anumite tipuri de afecțiuni ale rinichilor
- ingestia unor cantități mai mari de medicament decât cele recomandate

Adresați-vă imediat unui medic, dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 10 persoane

- scăderea poftei de mâncare
- tulburări de somn; vise neobișnuite; coșmaruri; comportament neobișnuit; stare de tristețe profundă și inutilitate
- senzație de amețeală; dureri de cap

- senzație de învârtire
- balonare; dureri abdominale; diaree; acumulare excesivă de gaz în stomac sau intestin; greață; vărsături; indigestie; râgâit
- anumite tipuri de erupții trecătoare pe piele (mai frecvent când se utilizează în asociere cu darunavir)
- oboseală, stare de oboseală sau de slăbiciune neobișnuită; febră
- valori crescute ale testelor sanguine hepatice, valori neobișnuite ale celulelor albe din sânge; valori crescute ale grăsimilor în sânge; valori crescute ale enzimelor din glandele salivare sau pancreas

Mai puțin frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 100 persoane

- infecția rădăcinii firului de păr; gripă; infecții ale pielii cauzate de virusuri; vărsături sau diaree cauzate de un agent infecțios; infecții ale tractului respirator superior; abcese ale ganglionilor limfatici
- negi
- durere la nivelul ganglionilor limfatici; număr scăzut de celulelor albe din sânge care combat infecția; umflarea ganglionilor de la nivelul gâtului, de la subraț și a celor inghinali
- reacții alergice
- creșterea poftei de mâncare; diabet zaharat; valori crescute ale colesterolului și lipidelor în sânge; valori crescute ale glucozei în sânge; sete excesivă; scădere severă în greutate; valori crescute ale grăsimilor (cum sunt colesterolul și trigliceridele) în sânge; tulburări ale țesutului gras
- stare de anxietate; stare de confuzie; stare depresivă; schimbări de dispoziție; atac de panică
- pierderi de memorie; durere în mână determinată de compresia unui nerv; tulburări de atenție; amețeli la schimbarea rapidă a poziției; gust neobișnuit; somnolență accentuată; lipsă de energie; uitare; migrene; pierderea sensibilității; amorțeală sau slăbiciune a brațelor și/sau picioarelor; furnicături; somnolență; durere de cap datorată tensiunii arteriale; tremurături; somn de slabă calitate
- tulburări de vedere
- bâzâit, pocnituri, suierat, țuit sau alte zgomote persistente în urechi
- palpitații; ritm încetinit al inimii; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- bufeuri; tensiune arterială mare
- voce aspră, răgușită sau iritată; sângerări din nas; congestie nazală
- dureri în partea superioară a abdomenului; disconfort rectal; constipație; senzație de uscăciune a gurii; senzație de arsură în capul pieptului; durere la înghițire; inflamație a pancreasului; ulcer sau durere de stomac sau intestin superior; sângerări anale; disconfort gastric; inflamație a gingiilor; limbă umflată, roșie, dureroasă
- acumularea de grăsime în ficat
- acnee; pierdere neobișnuită a părului sau subțiere a firului de păr; înroșire a pielii; distribuție neobișnuită a grăsimii la nivelul corpului, care poate include pierderea grăsimii de la nivelul picioarelor, mâinilor și feței și creșterea cantității de grăsime la nivelul abdomenului; transpirație excesivă; transpirații nocturne; îngroșare și mâncărime a pielii din cauza scărpănării repetate; leziuni la nivelul pielii; uscăciune a pielii
- dureri ale articulațiilor; boală cu articulații dureroase; dureri de spate; dureri osoase/musculare; sensibilitate sau slăbiciune musculară; durere la nivelul gâtului; durere în mâini sau picioare; inflamație a tendoanelor; scădere a cantității de minerale din oase
- pietre la rinichi; urinare în timpul nopții; chist la nivelul rinichilor
- disfuncție erectilă; mărirea sânilor la bărbați; simptome de menopauză
- disconfort toracic; frisoane; umflarea feței; stare de nervozitate; stare generală de rău; formațiune la nivelul gâtului, umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor; durere
- scădere a numărului de celule albe; scădere a numărului de trombocite din sânge (un tip de celule care ajută la coagularea sângelui); teste sanguine indicând reducerea funcției renale; valori crescute ale glucozei în sânge; valori crescute ale enzimelor musculare în sânge; prezența glucozei în urină; prezența celulelor roșii în urină; creștere în greutate; creștere a dimensiunii taliei; valori scăzute ale proteinelor din sânge (albumină); creșterea timpului de coagulare a sângelui

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

- hiperactivitate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Isentress

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Păstrați flaconul bine închis, împreună cu desicantul (agent de uscare) pentru a fi protejat de umiditate. Nu înghițiți desicantul.
- Înainte de a rupe sigiliul, acest produs nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Isentress

Substanța activă este raltegravir.

Comprimat masticabil 25 mg:

Fiecare comprimat masticabil conține raltegravir 25 mg (sub formă de potasiu).

Celelalte componente sunt: hidroxipropil celuloză, sucraloză, zaharină sodică, citrat de sodiu dihidrat, manitol (E 421), oxid galben de fer, glicerizat de monoamoniu, sorbitol (E 420), fructoză, arome naturale și artificiale (portocală, banană și de mascare), aspartam (E 951), zahăr, crospovidonă tip A, stearat de magneziu, stearil fumarat de sodiu, etilceluloză 20 cP, hidroxid de amoniu, trigliceride cu lanț mediu, acid oleic, hipromeloză 2910/6cP și macrogol/PEG 400.

Comprimat masticabil 100 mg:

Fiecare comprimat masticabil conține raltegravir 100 mg (sub formă de potasiu).

Celelalte componente sunt: hidroxipropil celuloză, sucraloză, zaharină sodică, citrat de sodiu dihidrat, manitol (E 421), oxid roșu de fer, oxid galben de fer, glicerizat de monoamoniu, sorbitol (E 420), fructoză, arome naturale și artificiale (portocală, banană și de mascare), aspartam (E 951), zahăr, crospovidonă tip A, stearat de magneziu, stearil fumarat de sodiu, etilceluloză 20 cP, hidroxid de amoniu, trigliceride cu lanț mediu, acid oleic, hipromeloză 2910/6cP și macrogol/PEG 400.

Cum arată Isentress și conținutul ambalajului

Isentress 25 mg comprimate masticabile:

Comprimat masticabil de culoare galben deschis, cu aromă de portocală și de banană, cu formă rotundă, inscripționat cu logo-ul MSD pe o față și cu „473” pe cealaltă față.

Este disponibilă o mărime de ambalaj: 1 flacon cu 60 comprimate. Flaconul conține desicant.

Isentress 100 mg comprimate masticabile:

Comprimat masticabil de culoare portocaliu deschis, cu aromă de portocală și de banană, cu formă ovală, gravat cu linie mediană pe ambele fețe, marcat cu logo-ul MSD și cu „477” pe o față și neinscripționat pe cealaltă față.

Este disponibilă o mărime de ambalaj: 1 flacon cu 60 comprimate. Flaconul conține desicant.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în <{MM/YYYY}><{month YYYY}>.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Isentress 100 mg granule pentru suspensie orală raltegravir

Dacă sunteți părintele sau îngrijitorul unui copil care ia Isentress, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații. Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să dați acest medicament copilul dumneavoastră deoarece conține informații importante.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Isentress și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Isentress
3. Cum să luați Isentress
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Isentress
6. Conținutul ambalajului și alte informații
- 7 **Instrucțiuni de utilizare** - a se vedea broșura pentru modul de preparare și modul de administrare a medicamentului

1. Ce este Isentress și pentru ce se utilizează

Ce este Isentress

Isentress conține substanța activă raltegravir. Isentress este un medicament antiviral care acționează împotriva virusului imunodeficienței umane (HIV). Acesta este virusul care determină sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).

Cum acționează Isentress

Virusul produce o enzimă denumită integrază HIV. Aceasta ajută virusul să se multiplice în celulele din organismul dumneavoastră. Isentress oprește activitatea acestei enzime. Atunci când este utilizat împreună cu alte medicamente, Isentress poate reduce cantitatea de HIV din sângele dumneavoastră (aceasta se numește „încărcătură virală”) și vă crește numărul de celule CD4 (un tip de celule albe care joacă un rol important în menținerea unui sistem imunitar sănătos în sprijinul luptei contra infecției). Reducerea cantității de HIV din sânge poate îmbunătăți funcționarea sistemului dumneavoastră imunitar. Aceasta înseamnă că organismul dumneavoastră poate lupta mai bine împotriva infecțiilor.

Când trebuie utilizat Isentress

Isentress este utilizat pentru a trata adulți, adolescenți, copii, copii mici și sugari care sunt infectați cu HIV și pentru a trata copii nou-născuți expuși la infecția cu virus HIV-1 transmisă de la mamă. Medicul dumneavoastră v-a prescris Isentress pentru a vă ajuta să controlați infecția cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Isentress

Nu utilizați Isentress

- Dacă sunteți alergic la raltegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Isentress, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Rețineți faptul că Isentress nu vindecă infecția cu HIV. Aceasta înseamnă că puteți în continuare să prezentați infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV. Cât timp luați acest medicament trebuie să continuați să vă prezentați în mod regulat la medicul dumneavoastră.

Afecțiuni psihice

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți istoric de depresie sau boală psihică. Depresia, inclusiv gânduri și comportamente de sinucidere, au fost raportate la unii pacienți care iau acest medicament, în special la pacienții cu istoric de depresie sau boală psihică.

Afecțiuni osoase

Unii dintre pacienții care au primit tratament antiretroviral combinat pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea aportului de sânge la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral combinat, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool, reducerea severă a activității sistemului imunitar, indicele de masă corporală crescut, printre alții, pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom dintre cele menționate, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Afecțiuni hepatice

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați avut anterior probleme cu ficatul, inclusiv hepatită B sau C. Medicul dumneavoastră poate evalua cât de severă este boala hepatică înainte de a decide dacă puteți să luați acest medicament.

Infecții

Dacă observați orice simptome de infecție cum sunt febră și/sau stare de rău, spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat și un istoric de infecții oportuniste, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV pot apărea semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare. Se presupune că aceste simptome apar din cauza unei îmbunătățiri a răspunsului imun individual, ce permite organismului să lupte împotriva infecțiilor care puteau fi prezente fără simptome evidente.

În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

Afecțiuni musculare

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați în mod inexplicabil durere, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor pe perioada cât luați acest medicament.

Afecțiuni ale pielii

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție trecătoare pe piele. La unii pacienți care au luat acest medicament au fost raportate reacții pe piele severe și care pun viața în pericol și reacții alergice.

Isentress împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente eliberate cu sau fără prescripție medicală.

Isentress poate interacționa cu alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați:

- antiacide (un tip de medicament care combate sau neutralizează acidul din stomac pentru a calma senzația de arsură din capul pieptului și indigestia). Nu este recomandat să luați Isentress în asociere cu anumite antiacide (cele care conțin aluminiu și/sau magneziu). Discutați cu medicul dumneavoastră ce alte antiacide puteți lua.
- săruri de fier (pentru a trata și preveni deficitul de fier sau anemia). Trebuie să așteptați cel puțin două ore între administrarea sărurilor de fier și administrarea Isentress, deoarece aceste medicamente pot reduce eficacitatea Isentress.
- rifampicină (un medicament utilizat pentru a trata unele infecții cum este tuberculoza), deoarece poate să scadă concentrația de Isentress. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare creșterea dozei de Isentress dacă luați rifampicină.

Isentress împreună cu alimente și băuturi

Vezi pct. 3.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Isentress sub formă de granule pentru suspensie orală nu este recomandat în timpul sarcinii deoarece acesta nu a fost studiat la gravide.
- Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu mergeți pe bicicletă dacă vă simțiți amețit după utilizarea acestui medicament.

Isentress 100 mg granule pentru suspensie orală conține fructoză

Acest medicament conține până la 0,5 mg fructoză per fiecare plic.

Fructoza poate afecta dentiția.

Isentress 100 mg granule pentru suspensie orală conține sorbitol

Acest medicament conține până la 1,5 mg sorbitol (E 420) per fiecare plic.

Isentress 100 mg granule pentru suspensie orală conține zahăr

Acest medicament conține până la 4,7 mg zahăr per fiecare plic.

Zahărul poate dăuna dinților.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Isentress 100 mg granule pentru suspensie orală conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Isentress

Dați întotdeauna acest medicament copilului dumneavoastră exact așa cum v-a spus medicul acestuia, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul copilului dumneavoastră, cu farmacistul sau

cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur. Isentress trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente pentru infecția cu HIV.

- A se vedea instrucțiunile de utilizare din broșură pentru modul de preparare și modul de administrare a unei doze de Isentress. Păstrați broșura și urmăriți instrucțiunile de fiecare dată când preparați medicamentul. Luați această broșura la programările copilului dumneavoastră.
- Asigurați-vă că medicul, farmacistul sau asistenta medicală vă explică cum să amestecați și să administrați copilului dumneavoastră doza corectă.
- Granulele trebuie amestecate cu apă înainte de utilizare. Trebuie să administrați suspensia copilului dumneavoastră în decurs de 30 de minute de la amestecare.
- Doza se va modifica de-a lungul timpului. Asigurați-vă că respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră. Medicul vă va spune dacă și când să opriți administrarea Isentress copilului dumneavoastră.

Cât să luați

Medicul va stabili doza corespunzătoare de granule pentru suspensie orală în funcție de vârsta și greutatea corporală a sugarului sau a copilului mic. Medicul vă va spune ce cantitate de suspensie orală trebuie să ia sugarul sau copilul mic.

Copilul dumneavoastră poate lua acest medicament cu sau fără alimente sau băuturi.

Isentress este disponibil și sub formă de comprimat de 400 mg, de comprimat de 600 mg și de comprimat masticabil.

Nu alternați administrarea granulelor pentru suspensie orală, a comprimatului masticabil, a comprimatului de 600 mg sau a comprimatului de 400 mg, fără să vă adresați în prealabil medicului copilului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Copiii trebuie să respecte programările consultațiilor la medic deoarece doza lor de Isentress trebuie ajustată pe măsură ce înaintează în vârstă, cresc sau câștigă în greutate. Este posibil ca medicul să dorească să prescrie comprimatul masticabil atunci când aceștia sunt capabili să mestec un comprimat.

Dacă luați mai mult Isentress decât trebuie

Nu luați mai mult Isentress decât v-a recomandat medicul. Dacă ați luat mai mult decât trebuia, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Isentress

- Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți.
- Cu toate acestea, dacă a sosit momentul pentru doza următoare, treceți peste doza uitată și reveniți la schema dumneavoastră obișnuită de administrare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Isentress

Este important să luați Isentress exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu modificați doza sau nu încetați să luați acest medicament fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală. Nu încetați să luați Isentress deoarece:

- Este foarte important să luați toate medicamentele dumneavoastră pentru infecția cu HIV în modul recomandat și la orele indicate. Aceasta poate ajuta ca medicația dumneavoastră să acționeze mai bine. De asemenea, scade șansa ca medicația dumneavoastră să nu mai poată combate infecția cu HIV (fenomen numit și „rezistență la medicament”).
- Când Isentress este pe terminate, procurați-vă medicamentul de la medicul dumneavoastră sau de la farmacie. Faceți acest lucru, deoarece este foarte important să nu rămâneți fără medicament, nici măcar pentru o perioadă scurtă de timp. În timpul unei scurte pauze în administrarea medicamentului, cantitatea de virus din sângele dumneavoastră poate să crească. Aceasta poate însemna că virusul HIV va dezvolta rezistență la Isentress și va deveni mai greu de tratat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave – acestea sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Adresați-vă imediat unui medic, dacă observați oricare dintre următoarele:

- infecții cu herpes inclusiv herpes zoster
- anemie inclusiv cauzată de concentrația scăzută de fier
- semne și simptome de infecție sau inflamație
- tulburări mentale
- intenție sau tentativă de sinucidere
- inflamație a stomacului
- inflamație a ficatului
- insuficiență hepatică
- erupție alergică trecătoare pe piele
- anumite tipuri de afecțiuni ale rinichilor
- ingestia unor cantități mai mari de medicament decât cele recomandate

Adresați-vă imediat unui medic, dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 10 persoane

- scăderea poftei de mâncare
- tulburări de somn; vise neobișnuite; coșmaruri; comportament neobișnuit; stare de tristețe profundă și inutilitate
- senzație de amețeală; dureri de cap
- senzație de învârtire
- balonare; dureri abdominale; diaree; acumulare excesivă de gaz în stomac sau intestin; greață; vărsături; indigestie; răgâit
- anumite tipuri de erupții trecătoare pe piele (mai frecvent când se utilizează în asociere cu darunavir)
- oboseală, stare de oboseală sau de slăbiciune neobișnuită; febră
- valori crescute ale testelor sanguine hepatice, valori neobișnuite ale celulelor albe din sânge; valori crescute ale grăsimilor în sânge; valori crescute ale enzimelor din glandele salivare sau pancreas

Mai puțin frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 100 persoane

- infecția rădăcinii firului de păr; gripă; infecții ale pielii cauzate de virusuri; vărsături sau diaree cauzate de un agent infecțios; infecții ale tractului respirator superior; abcese ale ganglionilor limfatici
- negi
- durere la nivelul ganglionilor limfatici; număr scăzut de celule albe din sânge care combat infecția; umflarea ganglionilor de la nivelul gâtului, de la subraț și a celor inghinali
- reacții alergice
- creșterea poftei de mâncare; diabet zaharat; valori crescute ale colesterolului și lipidelor în sânge; valori crescute ale glucozei în sânge; sete excesivă; scădere severă în greutate; valori crescute ale grăsimilor (cum sunt colesterolul și trigliceridele) în sânge; tulburări ale țesutului gras
- stare de anxietate; stare de confuzie; stare depresivă; schimbări de dispoziție; atac de panică
- pierderi de memorie; durere în mână determinată de compresia unui nerv; tulburări de atenție; amețeli la schimbarea rapidă a poziției; gust neobișnuit; somnolență accentuată; lipsă de energie; uitare; migrene; pierderea sensibilității; amorțeală sau slăbiciune a brațelor și/sau picioarelor; furnicături; somnolență; durere de cap datorată tensiunii arteriale; tremurături; somn de slabă calitate

- tulburări de vedere
- bâzâit, pocnituri, şuierat, țuit sau alte zgomote persistente în urechi
- palpitații; ritm încetinit al inimii; bătaii rapide sau neregulate ale inimii
- bufeuri; tensiune arterială mare
- voce aspră, răgușită sau iritată; sângerări din nas; congestie nazală
- dureri în partea superioară a abdomenului; disconfort rectal; constipație; senzație de uscăciune a gurii; senzație de arsură în capul pieptului; durere la înghițire; inflamație a pancreasului; ulcer sau durere de stomac sau intestin superior; sângerări anale; disconfort gastric; inflamație a gingiilor; limbă umflată, roșie, dureroasă
- acumularea de grăsime în ficat
- acnee; pierdere neobișnuită a părului sau subțiere a firului de păr; înroșire a pielii; distribuție neobișnuită a grăsimii la nivelul corpului, care poate include pierderea grăsimii de la nivelul picioarelor, mâinilor și feței și creșterea cantității de grăsime la nivelul abdomenului; transpirație excesivă; transpirații nocturne; îngroșare și mâncărime a pielii din cauza scărpănării repetate; leziuni la nivelul pielii; uscăciune a pielii
- dureri ale articulațiilor; boală cu articulații dureroase; dureri de spate; dureri osoase/musculare; sensibilitate sau slăbiciune musculară; durere la nivelul gâtului; durere în mâini sau picioare; inflamație a tendoanelor; scădere a cantității de minerale din oase
- pietre la rinichi; urinare în timpul nopții; chist la nivelul rinichilor
- disfuncție erectilă; mărirea sânilor la bărbați; simptome de menopauză
- disconfort toracic; frisoane; umflarea feței; stare de nervozitate; stare generală de rău; formațiune la nivelul gâtului, umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor; durere
- scădere a numărului de celule albe; scădere a numărului de trombocite din sânge (tip de celule care ajută la coagularea sângelui); teste sanguine indicând reducerea funcției renale; valori crescute ale glucozei în sânge; valori crescute ale enzimelor musculare în sânge; prezența glucozei în urină; prezența celulelor roșii în urină; creștere în greutate; creștere a grosimii taliei; valori scăzute ale proteinelor din sânge (albumină); creșterea timpului de coagulare a sângelui

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

- hiperactivitate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Isentress

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și plic după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Granulele pentru suspensie orală trebuie administrate pacientului în decurs de 30 de minute de la amestecare.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Nu deschideți plicurile de Isentress până nu sunteți pregătit să preparați o doză.

A se vedea broșura cu instrucțiuni de utilizare pentru modul corect de eliminare a medicamentului dumneavoastră rămas.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Isentress

Substanța activă este raltegravir. Fiecare plic de unică utilizare cu granule pentru suspensie orală conține 100 mg raltegravir (sub formă de potasiu).

Celelalte componente sunt: hidroxipropil celuloză, sucraloză, manitol (E 421), glicerizat de monoamoniu, sorbitol (E 420), fructoză, aromă de banană, zahăr, crospovidonă tip A, stearat de magneziu, etilceluloză 20 cP, hidroxid de amoniu, trigliceride cu lanț mediu, acid oleic, hipromeloză 2910/6cP, macrogol/PEG 400, celuloză microcristalină și croscarmeloză sodică.

Cum arată Isentress și conținutul ambalajului

Granulele pentru suspensie orală cu aromă de banană sunt sub formă de pulbere de culoare albă până la aproape albă, care poate conține particule de culoare galbenă sau bej până la culoarea bronzului, într-un plic pentru utilizare unică.

Este disponibilă o mărime de ambalaj: 1 cutie cu 60 plicuri, două seringi de 10 ml, două seringi de 3 ml, două seringi de 1 ml, 2 măsuri dozatoare pentru amestecare, acest prospect și broșura cu instrucțiuni de utilizare. Fiecare plic pentru utilizare unică conține raltegravir 100 mg care va fi transformat în suspensie cu 10 ml de apă având o concentrație finală de 10 mg pe ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în <{MM/YYYY}><{month YYYY}>.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare:
Luați această broșură la programările copilului dumneavoastră.

Isentress 100 mg granule pentru suspensie orală
raltegravir

Instrucțiuni de utilizare
pentru sugari

Asigurați-vă că citiți și că înțelegeți aceste instrucțiuni de utilizare.

Înainte să începeți

Notă: Asigurați-vă că medicul dumneavoastră vă arată cum să preparați și să administrați Isentress suspensie orală.

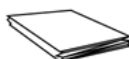
- Asigurați-vă că înțelegeți aceste instrucțiuni înainte de a începe. Dacă nu sunteți sigur, sunați-l pe medicul dumneavoastră.
- Este foarte important să măsurați cu atenție apa și cantitatea de Isentress utilizând seringă corectă.
- Înainte de a administra Isentress copilului dumneavoastră, verificați data de expirare. Data de expirare este imprimată pe cutia și pe plicurile de Isentress.
- Cantitatea de Isentress depinde de vârsta și de greutatea corporală a copilului dumneavoastră, astfel încât aceasta se va modifica de-a lungul timpului. La fiecare control medical, după cântărirea copilului dumneavoastră, doctorul dumneavoastră vă va spune care este doza potrivită. Asigurați-vă că păstrați programările la medicul dumneavoastră pentru a obține informații noi privind dozarea pe măsură ce copilul dumneavoastră va crește. În cursul primei săptămâni de viață a copilului dumneavoastră, veți administra Isentress o dată pe zi. După aceea, îl veți administra de două ori pe zi.
- Această broșură vă va arăta cum să:
 - Amestecați Isentress și să-l aduceți într-o formă lichidă
 - Măsurați doza corectă utilizând o seringă
 - Administrați Isentress copilului dumneavoastră
 - Curățați măsura dozatoare și seringă

Conținutul kit-ului

- Cutie



- Instrucțiuni (această broșură)



- Prospect

- 2 măsuri dozatoare pentru amestecare



- 60 plicuri de Isentress granule



- 6 seringi



2 seringi (10 ml) **albastre**



2 seringi (3 ml) **verzi**



2 seringi (1 ml) **albe**

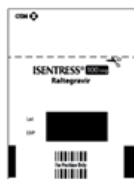
Acest kit are în plus o măsură dozatoare și un set de seringi în caz că una se pierde sau se deteriorează. Nu utilizați măsuri dozatoare sau seringi deteriorate.

Pasul 1. Pregătiți-vă

- Așezați copilul dumneavoastră într-un loc sigur. Veți avea nevoie de ambele mâini pentru a prepara Isentress.
- Spălați-vă mâinile cu apă și săpun.
- Pregătiți și poziționați pe o suprafață curată tot ce aveți nevoie pentru a prepara o doză:



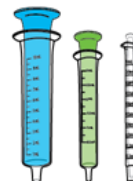
1 măsură dozatoare
pentru amestecare



1 plic de
Isentress granule



un pahar curat



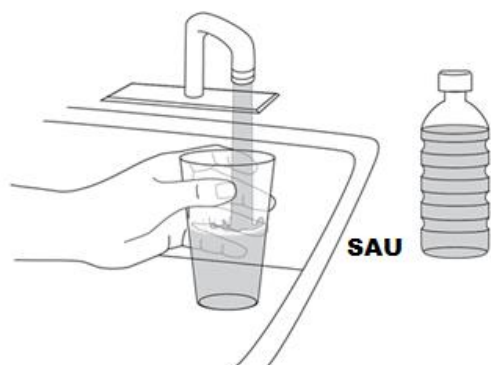
3 seringi

(Pregătiți câte o seringă din fiecare dimensiune, dar veți avea nevoie numai de 1 sau 2, în funcție de doza măsurată)

(Trageți și deschideți capacul, folosind clapeta măsurii dozatoare pentru amestecare)

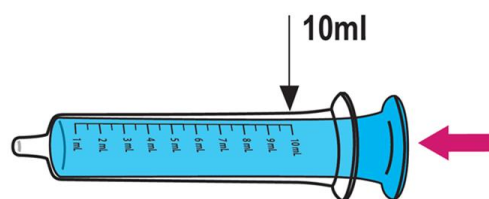
Pasul 2. Umpleți un pahar cu apă

Umpleți paharul curat cu apă potabilă la temperatura camerei, de la robinet sau folosiți apă plată îmbuteliată.

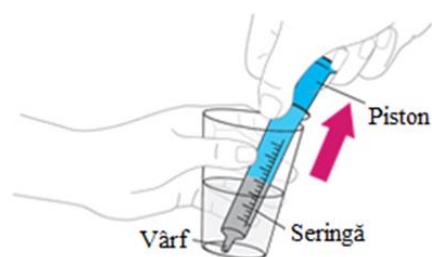


Pasul 3. Umpleți cu apă seringă albastră

Împingeți pistonul seringii **albastre**, spre interiorul seringii, până la capăt.

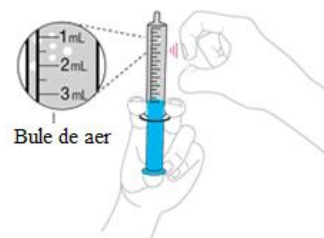


Introduceți vârful seringii în paharul cu apă.
Trageți pistonul în sens opus.
Opriți-vă când ajungeți la marcatul de 10 ml.

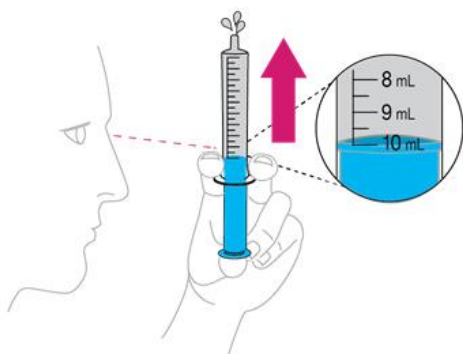


Pasul 4. Verificați dacă apar bule de aer

Țineți seringă cu vârful îndreptat în sus.
Loviți ușor seringă cu degetul pentru deplasa în sus eventualele bule de aer.

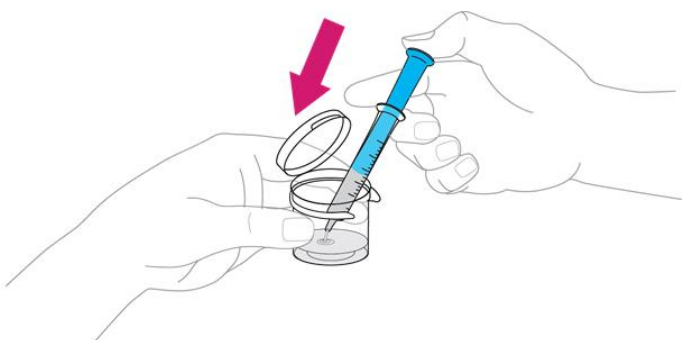


Împingeți încet pistonul în sus pentru a scoate bulele de aer din seringă.



Verificați din nou cantitatea de apă din seringă. Dacă este mai puțin de 10 ml, reintroduceți vârful seringii în apă și trageți pistonul în sens opus până la marcajul de 10 ml.

Pasul 5. Adăugați 10 ml de apă în măsura dozatoare pentru amestecare



Pasul 6. Adăugați Isentress în măsura dozatoare

Notă: înainte de a adăuga Isentress:

Asigurați-vă că dumneavoastră și copilul dumneavoastră sunteți pregătiți!

După amestecarea Isentress, utilizați medicamentul în decurs de 30 minute.

Aruncați resturile de Isentress după ce ați administrat doza copilului dumneavoastră.



Rupeți sau tăiați plicul pentru a-l deschide și adăugați toate granulele în apa din măsura dozatoare pentru amestecare. Asigurați-vă că plicul a fost golit complet.

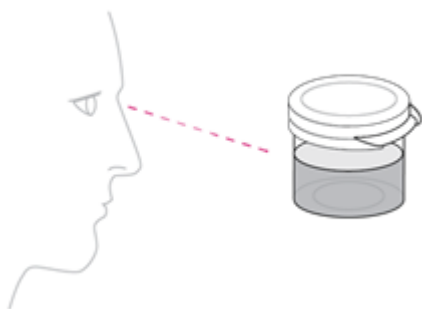
Luați 1 plic de Isentress și agitați-l astfel încât granulele să ajungă la baza plicului.



Pasul 7. Amestecați Isentress și apa

Închideți prin apăsare capacul măsurii dozatoare pentru amestecare. Rotiți ușor măsura dozatoare pentru amestecare, timp de 45 secunde, printr-o mișcare circulară pentru a amesteca granulele și apa. Utilizați un ceas sau un cronometru timp de 45 secunde.

NU AGITAȚI amestecul.



Verificați și asigurați-vă că granulele sunt amestecate.
Dacă nu sunt amestecate, mai rotiți-l puțin.
Amestecul trebuie să aibă un aspect tulbure.

Pasul 8. Verificați prescripția dumneavoastră medicală

Utilizați doza prescrisă în „ml” de către medicul dumneavoastră.

Rețineți că este posibil ca doza să se modifice cu fiecare vizită la medic, de aceea asigurați-vă că aveți toate informațiile recente. Asigurați-vă că mergeți la toate programările cu medicul dumneavoastră astfel încât copilul dumneavoastră să beneficieze de doza corectă!

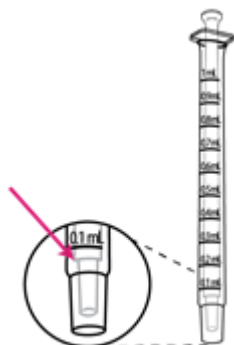
Pasul 9. Alegeți tipul de seringă de care aveți nevoie

Alegeți tipul potrivit de seringă pentru a administra doza copilului dumneavoastră:

ALBĂ

(1 ml)

pentru 1 ml sau mai puțin



VERDE

(3 ml)

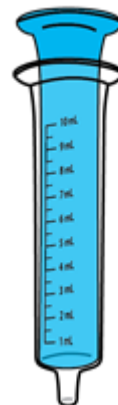
pentru 1,5 ml până la 3 ml



ALBASTRĂ

(10 ml)

pentru 3,5 ml până la 10 ml



Mutați această porțiune
a pistonului
în dreptul marcajului corespunzător
de pe seringă

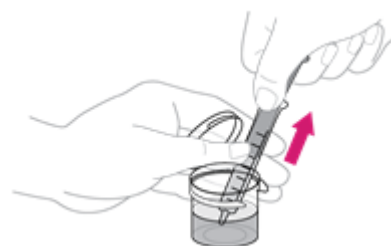
Apoi găsiți marcajul de „ml” aflat pe seringă care se potrivește cu doza copilului dumneavoastră.

Pasul 10. Măsurați Isentress

Împingeți pistonul spre interiorul seringii
până la capăt.



Introduceți vârful seringii în
măsura dozatoare care
conține suspensia preparată de Isentress și trageți
pistonul în sens opus.



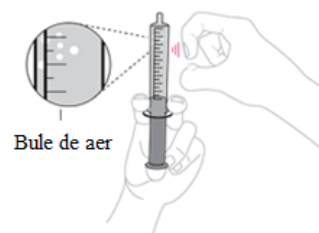
Opriți-vă când ajungeți în dreptul liniei
care corespunde dozei prescrise
copilului dumneavoastră.

IMPORTANT:

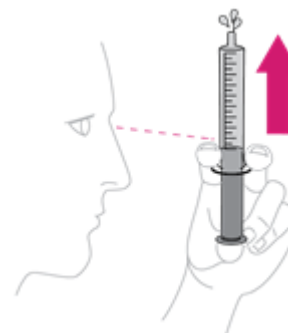
- Este posibil ca doza copilului dumneavoastră să fie diferită de cea prezentă în această figură.
- În mod obișnuit există un surplus de suspensie preparată de Isentress în măsura dozatoare pentru amestecare.

Pasul 11. Verificați dacă apar bule de aer

Țineți seringă cu vârful îndreptat în sus.
Loviți ușor seringă cu degetul pentru deplasa în sus eventualele bule de aer.



Împingeți încet pistonul în sus pentru a scoate bulele de aer din seringă.



Verificați din nou cantitatea de Isentress din seringă.
Dacă este mai puțin decât doza prescrisă, reintroduceți vârful seringii în măsura dozatoare și trageți pistonul în sens opus până în dreptul marcajului care corespunde dozei corecte.

Pasul 12. Administrați Isentress copilului dumneavoastră

Plasați vârful seringii
în interiorul gurii copilului dumneavoastră
atingând fie partea interioară a obrazului drept, fie a celui stâng..



Împingeți încet pistonul pentru a administra suspensia Isentress. În cazul în care copilul dumneavoastră se agită, scoateți vârful seringii din gura copilului și încercați din nou. Este important să administrați copilului dumneavoastră întreaga doză prescrisă (este în regulă să rămână o cantitate mică de medicament în vârful seringii).

IMPORTANT: În cazul în care nu administrați copilului dumneavoastră întreaga doză prescrisă sau scuipă o parte din aceasta, sunați medicul dumneavoastră pentru a afla cum să procedați.

Step 13. Curățarea

Turnați restul de suspensie preparată de Isentress în gunoi.

Nu o turnați în chiuvetă.



Scoateți pistonul din fiecare seringă pe care ați utilizat-o.

Spălați de mână seringile, pistoanele, și măsurile dozatoare pentru amestecare cu apă caldă și săpun de vase.

Nu le spălați în mașina de spălat vase.

Clătiți cu apă și lăsați-le la uscat la aer.

Păstrați toate componentele într-un loc curat și uscat.

Cum trebuie să depozitez Isentress?

Păstrați acest medicament în ambalajul original pentru a-l proteja de umiditate.

Nu deschideți plicurile de Isentress până nu sunteți pregătit să preparați o doză.

Asigurați-vă că respectați programările la medicul dumneavoastră pentru a ști ce doză de Isentress trebuie să administrați.