

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: Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 26,06 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat cu formă ovală, culoare roz, inscripționat 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), la pacienți adulți tratați anterior, cu dovada replicării HIV-1 în profida tratamentului antiretroviral în curs.

Această indicație se bazează pe date de siguranță și eficacitate din două studii clinice de tip dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 48 săptămâni, efectuate la pacienți tratați anterior (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV. ISENTRESS trebuie utilizat în asociere cu alte tratamente antiretrovirale active (TAR) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Doze

Adulți

Doza recomandată de ISENTRESS este de 400 mg, administrată de două ori pe zi, cu sau fără alimente. Efectul alimentelor asupra absorbției raltegravir este incert (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă mestecarea, zdrobirea sau ruperea comprimatelor.

Vârstnici

Informațiile privind utilizarea ISENTRESS la pacienții vârstnici sunt limitate (vezi pct. 5.2). De aceea, ISENTRESS trebuie utilizat cu precauție la acest grup de pacienți.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea tratamentului la pacienți cu vârsta sub 16 ani (vezi pct. 5.1 și 5.2).

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. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării ISENTRESS la pacienți cu afecțiuni hepatice subiacente severe. De aceea, ISENTRESS trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Oral

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie informați că tratamentul actual antiretroviral nu vindecă infecția HIV și nu s-a demonstrat că împiedică transmiterea HIV la alte persoane prin sânge sau contact sexual. Este necesară aplicarea în continuare a măsurilor de precauție corespunzătoare.

În ansamblu, a fost observată o variabilitate considerabilă a farmacocineticii raltegravir atât la nivelul aceluiasi subiect cât și între subiecți diferiți (vezi pct. 4.5. și 5.2).

La pacienți cu scorul de sensibilitate genotipică (SSG) >0 au fost observate rate de răspuns mai mari. Pacienții cu SSG sau scorul de sensibilitate fenotipică (SSF) $=0$ au prezentat un risc mai mare de apariție a rezistenței la raltegravir (vezi pct. 5.1). Raltegravirul trebuie utilizat în asociere cu cel puțin un alt medicament activ pentru a crește beneficiul și a reduce riscul de eșec al răspunsului virusologic și de dezvoltare a rezistenței la raltegravir.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării ISENTRESS la pacienți cu afecțiuni hepatice subiacente severe. De aceea, ISENTRESS 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.

Sunt disponibile date foarte limitate privind utilizarea raltegravirului la pacienți infectați concomitent cu HIV și cu virusul hepatitei B (VHB) sau cu virusul hepatitei C (VHC). Pacienții cu hepatită cronică B sau C, tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut pentru reacții adverse hepatice severe sau cu potențial letal.

Osteonecroză

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

Administrarea ISENTRESS concomitent cu inductori puternici ai uridin difosfat glucuronoziltransferazelor (UGT) 1A1 (de exemplu rifampicină) trebuie făcută cu precauție. Rifampicina scade concentrațiile plasmatiche 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 ISENTRESS (vezi pct. 4.5).

S-au raportat cazuri de miopatie și rabdomioliză; cu toate acestea, relația dintre aceste evenimente și ISENTRESS nu este cunoscută. A se utiliza cu precauție la pacienții care au avut antecedente de miopatie sau rabdomioliză sau care prezintă orice risc predispozant cum ar fi utilizarea de alte medicamente cunoscute ca fiind asociate cu astfel de afecțiuni (vezi pct. 4.8).

În cadrul studiilor clinice la pacienți tratați anterior pentru infecție HIV, la grupul aflat în tratament cu raltegravir a fost o rată ceva mai mare a cazurilor de cancer comparativ cu grupul la care s-a administrat doar tratament de fond, optimizat. Datele din prezent sunt insuficiente pentru a permite excluderea posibilității ca raltegravir să poată fi asociat cu un risc de dezvoltare a cancerului (vezi pct. 4.8).

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Raltegravir nu este un substrat al enzimelor citocromului P450 (CYP), nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A și nu determină inducția CYP3A4. Raltegravirul nu este un inhibitor al UDP-glucuronoziltransferazelor (UGT) 1A1 și 2B7 și nu inhibă transportul mediat de glicoproteina P. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca ISENTRESS 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 glucuronidării mediate de UGT1A1.

În ceea ce privește farmacocinetica raltegravirului, a fost observată variabilitate importantă interindividuală și intraindividuală. Următoarele informații privind interacțiunea medicamentoasă se bazează pe valorile medii geometrice, efectul pentru fiecare pacient neputând fi prevăzut cu exactitate.

Efectul raltegravirului asupra farmacocineticii altor medicamente

În studiile de interacțiune, raltegravirul nu a avut un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii următoarelor: tenofovir, contraceptive hormonale sau midazolam.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii raltegravirului

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

Rifampicina reduce concentrațiile plasmatiche 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 ISENTRESS (vezi pct. 4.4). Nu se cunoaște impactul altor inductori puternici ai enzimelor de metabolizare a medicamentelor, cum este fenitoina și fenobarbitalul, asupra UGT1A1. Inductori mai puțin potenți (de exemplu efavirenz, nevirapină, rifabutină, glucocorticoizi, sunătoare, pioglitazonă) pot fi utilizați împreună cu doza recomandată de ISENTRESS.

Administrarea ISENTRESS 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, tenofovirul poate crește concentrațiile plasmatice ale raltegravirului, cu toate că mecanismul acestui efect nu este cunoscut (vezi Tabel 1). În studii clinice, o proporție mare de pacienți a utilizat în regimurile de fond optimizate atazanavir și/sau tenofovir, ambele medicamente determinând creșteri ale concentrațiilor plasmatice de raltegravir. Profilul de siguranță observat la pacienții care au utilizat atazanavir și/sau tenofovir a fost în general similar profilului de siguranță observat la pacienții care nu au utilizat aceste medicamente. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei.

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de ISENTRESS cu omeprazol crește concentrațiile plasmatice de raltegravir. Deoarece efectele de creștere a absorbției de raltegravir prin creșterea pH-ului gastric la pacienții cu infecție HIV nu sunt dovedite, se va utiliza ISENTRESS cu medicamente care cresc pH-ul gastric (de exemplu inhibitori de pompă de protoni sau antagoniști H₂) numai dacă nu se poate evita acest lucru.

Tabel 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 2 ori pe zi)	raltegravir ASC ↑41% raltegravir C _{12ore} ↑77% raltegravir C _{max} ↑24% (inhibarea UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de ISENTRESS.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	raltegravir ASC ↓24% raltegravir C _{12ore} ↓55% raltegravir C _{max} ↓18% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de ISENTRESS.
<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 ISENTRESS.
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază</i>		
tenofovir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	raltegravir ASC ↑49% raltegravir C _{12ore} ↑3% raltegravir C _{max} ↑64% (mecanism de interacțiune necunoscut) tenofovir ASC ↓10% tenofovir C _{12ore} ↓13% tenofovir C _{max} ↓23%	Nu este necesară ajustarea dozei de ISENTRESS sau fumarat de tenofovir disoproxil.
ANTIMICROBIENE		
<i>Antimicobacteriene</i>		
rifampicină	raltegravir ASC ↓40%	Rifampicina reduce

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
(raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir $C_{12\text{ore}}$ ↓61% raltegravir C_{max} ↓38% (inducția UGT1A1)	concentrațiile plasmatice ale ISENTRESS. Dacă administrarea concomitentă cu rifampicină este inevitabilă, se poate lua în considerare dublarea dozei de ISENTRESS (vezi pct. 4.4).
SEDATIVE		
midazolam (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	midazolam ASC ↓8% midazolam C_{max} ↑3%	Nu este necesară ajustarea dozei de ISENTRESS sau midazolam. Aceste rezultate indică că raltegravirul nu este un inductor sau un inhibitor al CYP3A4 și nu este de așteptat ca raltegravirul să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4.
ANTIULCEROASE		
omeprazol (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↑ 212% raltegravir $C_{12\text{ ore}}$ ↑ 46% raltegravir C_{max} ↑ 315%	Administrarea concomitentă a inhibitorilor de pompă de protoni sau a altor medicamente antiulceroase poate crește concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. Nu se va utiliza ISENTRESS cu medicamente ce cresc pH-ul gastric doar dacă acest lucru este inevitabil.
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Etinilestradiol Norelgestromin (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	Etinilestradiol ASC ↓ 2 % Etinilestradiol C_{max} ↑ 1 % Norelgestromin ASC ↑ 14 % Norelgestromin C_{max} ↑ 29 %	Nu este necesară ajustarea dozei de ISENTRESS sau de contraceptive hormonale (pe bază de estrogen și/sau progesteron)

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea raltegravirului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. ISENTRESS nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Registrul de sarcină pentru tratamentul antiretroviral

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

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă raltegravir este excretat în laptele uman. Totuși, raltegravir este excretat în laptele femelelor de șobolan. La șobolani, pentru o doză maternă de 600 mg/kg și zi, concentrațiile medii ale substanței active în lapte au fost de aproximativ 3 ori mai mari decât în plasma maternă. Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu ISENTRESS. În plus, se recomandă ca mamele infectate cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita riscul transmiterii postnatale a HIV.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele ISENTRESS asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului cu regimuri conținând ISENTRESS, la unii pacienți au fost raportate amețeli, care pot influența capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Pacienți tratați anterior

Evaluarea siguranței ISENTRESS la pacienții tratați anterior se bazează pe datele cumulate de siguranță obținute din trei studii clinice randomizate. Aceste studii au utilizat doza recomandată de 400 mg de două ori pe zi, în asociere cu tratament de fond optimizat (optimized background therapy - OBT) la 507 pacienți, comparativ cu 282 pacienți la care s-a administrat placebo în asociere în OBT. În timpul tratamentului dublu orb, urmărirea totală a fost de 504,1 pacienți-an în grupul la care s-a administrat ISENTRESS 400 mg de 2 ori pe zi și de 202,5 pacienți-an în grupul placebo.

Pentru pacienții din brațul ISENTRESS 400 mg de două ori pe zi + OBT și, respectiv, din brațul comparator placebo + OBT, cele mai frecvent raportate reacții adverse (>10% în fiecare grup), de toate intensitățile și indiferent de cauză, au fost: diaree la 17,6 % și, respectiv, 20,6 %, greață la 11,2 % și, respectiv, 15,2 %, cefalee la 10,1 % și, respectiv, 12,4 %, febră la 6,3 % și, respectiv, 11,0 % dintre pacienți. În această analiză cumulată, ratele de întrerupere a tratamentului datorită reacțiilor adverse au fost de 2,4 % la pacienții tratați cu ISENTRESS + OBT și 2,8 % la pacienții tratați cu placebo + OBT.

Reacțiile adverse considerate de către investigatori ca având legătură de cauzalitate cu ISENTRESS (în monoterapie sau în asociere cu OBT) sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Orice termen care include cel puțin o reacție adversă gravă este identificat cu o cruciuliță (†). Reacțiile adverse identificate din experiența după punerea pe piață sunt incluse cu caractere italice. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
		ISENTRESS (în monoterapie sau în asociere cu OBT)
Infecții și infestări	mai puțin frecvente	herpes genital [†] , foliculită, herpes simplex, infecții cu virus herptic, herpes zoster, gripă, molluscum contagiosum
Tulburări hematologice și limfatică	mai puțin frecvente	anemie feriprivă
Tulburări ale sistemului imunitar	mai puțin frecvente	Hipersensibilitate la medicament [†]
Tulburări metabolice și de nutriție	mai puțin frecvente	obezitate centrală, scăderea apetitului alimentar, diabet zaharat, dislipidemie, hipercolesterolemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice	frecvente	insomnie
	mai puțin frecvente	vise neobișnuite, anxietate, depresie, insomnie mediană, tulburări de somn

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse ISENTRESS (în monoterapie sau în asociere cu OBT)
Tulburări ale sistemului nervos	frecvente	amețeli, cefalee
	mai puțin frecvente	sindrom de tunel carpian, tulburări de atenție, amețeală posturală, disgeuzie, hipersomnie, hipoestezie, letargie, neuropatie, neuropatie periferică, parestezie, somnolență, cefalee de tensiune, tremor
Tulburări oculare	mai puțin frecvente	tulburări vizuale
Tulburări acustice și vestibulare	mai puțin frecvente	vertij
Tulburări cardiace	mai puțin frecvente	palpitații, extrasistole ventriculare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	mai puțin frecvente	disfonie, epistaxis, congestie nazală, eritem faringian
Tulburări gastro-intestinale	frecvente	dilatare abdominală, dureri abdominale, constipație, diaree, flatulență, greață, vărsături
	mai puțin frecvente	gastrită [†] , disconfort abdominal, durere în etajul abdominal superior, disconfort anal, xerostomie, dispepsie, eructație, boală de reflux gastro-esofagian, glosită, odinofagie, durere la nivelul cavității bucale, pancreatită acută, ulcer peptic, hemoragie rectală, disconfort gastric
Tulburări hepatobiliare	mai puțin frecvente	hepatită [†]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	frecvente	hiperhidroză, transpirații nocturne, prurit, erupție cutanată tranzitorie
	mai puțin frecvente	acnee, dermatită acneiformă, tegument uscat, eritem, emaciare facială, lipoatrofie, lipodistrofie dobândită, lipohipertrofie, prurigo, prurit generalizat, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, xerodermie
	frecvență necunoscută	<i>sindrom Stevens Johnson</i>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	frecvente	artralgie
	mai puțin frecvente	dureri de spate, atrofie musculară, dureri musculo-scheletice, mialgie, miozită, dureri în extremități, tendinită
Tulburări renale și ale căilor urinare	mai puțin frecvente	insuficiență renală [†] , nefrită interstițială, nefrolitază, nicturia, polakiurie
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
	mai puțin frecvente	disconfort toracic, frisoane, edem facial, acumulare de țesut adipos, senzație de cald, nervozitate, pirexie, xeroză

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse ISENTRESS (în monoterapie sau în asociere cu OBT)
Investigații diagnostice	frecvente	valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute în sânge ale trigliceridelor, valori crescute ale creatinkinazei serice, valori crescute ale lipazei
	mai puțin frecvente	scăderea numărului absolut de neutrofile, valori crescute ale amilazei sanguine, creșterea colesterolemiei, valori crescute ale creatininei sanguine, creșterea valorilor glicemiei, valori crescute ale azotului ureic sanguin, creșterea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar, glucozurie, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mare, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mică, scăderea numărului de trombocite, hematurie, creșterea în greutate, scăderea numărului de leucocite
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	mai puțin frecvente	supradozaj accidental [†]
[†] include cel puțin o reacție adversă gravă		

La pacienții tratați anterior, la care s-a inițiat tratament cu ISENTRESS împreună cu OBT, au fost raportate neoplazii; mai multe neoplazii au fost recurente. Tipurile și ratele neoplaziilor specifice au fost cele anticipate pentru populația cu imunodeficiență severă (mulți prezentau un număr de celule CD4 sub 50 celule/mm³ și majoritatea fuseseră diagnosticați anterior cu SIDA). Neoplaziile au inclus sarcom Kaposi, limfom, carcinom cu celule scuamoase, carcinom hepatocelular și cancer anal. Majoritatea pacienților avea alți factori de risc pentru cancer, inclusiv fumatul, infecții cu papilomavirus și infecție activă cu virus hepatitic B. Nu se cunoaște dacă aceste neoplazii diagnosticate au fost legate de tratamentul cu ISENTRESS (vezi pct. 4.4).

La subiecții tratați cu ISENTRESS au fost observate modificări de laborator Gradele 2-4 ale valorilor creatinkinazei (vezi Tabel 2). Au fost raportate cazuri cu miopatie și rabdomioliză; cu toate acestea, nu este cunoscută relația dintre ISENTRESS și aceste evenimente. Se recomandă prudență în cazul utilizării la pacienții cu risc crescut de miopatie și rabdomioliză, cum sunt pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente cunoscute a determina aceste afecțiuni (vezi pct. 4.4).

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

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

În studiile de fază III a fost permisă înrolarea pacienților având infecție cronică activă cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C concomitentă (N = 113/699 sau 16,2 %; VHB=6%, VHC=9 %, VHB+VHC=1 %), cu condiția ca valorile testelor ASAT, ALAT și fosfatazei alcaline să nu depășească cu mai mult de 5 ori limita superioară a valorilor normale. În general, profilul de siguranță al ISENTRESS la pacienții infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C a fost similar cu cel înregistrat la pacienții fără infecție cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C. Modificări de laborator de Gradul 2 sau mai mare, reprezentând o agravare a valorilor ASAT, ALAT sau bilirubinei totale față de valorile inițiale, s-au înregistrat la 31 %, 31 % și, respectiv, 16 % dintre subiecții cu infecții concomitent tratați cu raltegravir comparativ cu 9%, 8% și 8 % dintre toți ceilalți subiecți tratați cu raltegravir.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice referitoare la tratamentul supradozajului cu ISENTRESS.

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 electrocardiografe) 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 ISENTRESS poate fi dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale de uz sistemic, alte antivirale, codul ATC: J05AX08.

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 cu 95% (II_{95}) a replicării HIV-1 (comparativ cu o cultură netratată, infectată viral) în culturile celulare de limfocite T umane infectate cu varianta adaptată liniei celulare a HIV-1, H9IIIB. 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 rezistente la inhibitori de reverstranscriptază și inhibitori de protează.

Rezistența

Cele mai multe virusuri izolate de la pacienții la care tratamentul cu raltegravir a eșuat au prezentat niveluri ridicate ale rezistenței la raltegravir, determinată de apariția a două sau mai multe mutații. Cele mai multe au prezentat o mutație 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. Aceste mutații 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. Date preliminare indică faptul că există un potențial de apariție a cel puțin câtorva grade de rezistență încrucișată între raltegravir și alți inhibitori de integrază.

Experiența clinică

Eficacitatea ISENTRESS la pacienții tratați anterior

BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2 (studii clinice multicentrice în desfășurare, randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo) evaluează siguranța și activitatea antiretrovirală a ISENTRESS în doză de 400 mg de 2 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, ca și a testării inițiale genotipice și fenotipice a rezistenței virale.

Datele demografice ale pacientului (sex, vârstă și rasă), ca și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul care a primit ISENTRESS 400 mg de 2 ori pe zi și grupurile 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

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

Tabel 2
Rezultatele de eficacitate în săptămâna 48

BENCHMRK 1 și 2 cumulate	ISENTRESS 400 mg de 2 ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Parametrul		
Procent ARN-HIV < 400 copii/ml (95% ÎÎ)		
Toți pacienții [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)
Caracteristici inițiale [‡]		
ARN-HIV > 100000 copii/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)
≤ 100000 copii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)
> 200 celule/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]		
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)
2 și mai mult	84 (77, 89)	65 (52, 76)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (95% ÎÎ)		
Toți pacienții [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)
Caracteristici inițiale [‡]		
ARN-HIV > 100000 copii/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)
≤ 100000 copii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)
> 200 celule/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]		
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)
2 și mai mult	75 (68, 82)	59 (46, 71)
Variația medie a numărului de celule CD4 (95% ÎÎ), celule/mm³		
Toți pacienții [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)
Caracteristici inițiale [‡]		
ARN-HIV > 100000 copii/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)
≤ 100000 copii/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)
> 200 celule/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]		
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)
2 și mai mult	125 (105, 144)	76 (48, 103)

[†] Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați în eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (ÎÎ) 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 de celule 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 OBТ la pacienții netratați anterior cu enfuvirtidă a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBТ. În mod similar, utilizarea darunavirului în OBТ la pacienții netratați anterior cu darunavir a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBТ.

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 și la 62,1 % în săptămâna 48. Unii pacienți au prezentat rebound viral între săptămâna 16 și săptămâna 48. Factorii asociați eșecului includ o încărcătură virală de bază mare și OBТ care nu a inclus cel puțin un medicament puternic activ.

Rezultate privind eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu ISENTRESS 400 mg de 2 ori pe zi, administrat la pacienți tratați anterior pentru o perioadă de până la 48 săptămâni, sunt de asemenea disponibile dintr-un studiu clinic de fază II pentru stabilirea dozajului (Protocolul 005). În săptămâna 24, 71% din pacienții cărora li s-a administrat ISENTRESS 400 mg de 2 ori pe zi au menținut valori ale ARN HIV <400 copii/ml, iar 16% au menținut, de asemenea, valori ale ARN HIV <50 copii/ml. Pe durata celor 48 săptămâni de tratament, 64% dintre pacienții tratați cu ISENTRESS 400 mg de 2 ori pe zi au menținut valori ale ARN HIV <400 copii/ml, iar 46% au menținut, de asemenea, valori ale ARN HIV <50 copii/ml.

Acest medicament a fost autorizat printr-o procedură denumită "aprobare condițională". Acest lucru înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare despre acest medicament. Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an informațiile noi privind medicamentul, iar acest RCP va fi actualizat corespunzător.

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-a administrat pe cale orală doze unice de raltegravir, în condiții de repaus alimentar. ASC și C_{max} ale raltegravirului 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 ușoară în $C_{12\text{ ore}}$. Nu a fost determinată biodisponibilitatea absolută a raltegravirului.

ISENTRESS 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 multiple de raltegravir după o masă cu conținut lipidic moderat nu a modificat 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) 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 cuprinse între 2 și 10 μM , raltegravirul se leagă în proporție de aproximativ 83% de proteinele plasmatiche umane.

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

Metabolizare și excreție

Timpul aparent de înjumătățire prin eliminare al raltegravir 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, respectiv, 32% din doză a fost excretată în fecale și urină. În materiile fecale a fost identificat numai raltegravirul, majoritatea derivat probabil din hidroliza raltegravirului-glucuroconjugat excretat în bilă, așa cum s-a observat în studiile preclinice. În urină au fost detectați doi compuși, raltegravirul și raltegravirul-glucuronid, 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-glucuroconjugat. 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-glucuroconjugat. Astfel, datele indică faptul că principalul mecanism al clearance-ului raltegravirului la om este glucuroconjugarea mediată de UGT1A1.

Polimorfismul UGT1A1

Nu există nicio dovadă că polimorfismul UGT1A1 modifică parametrii farmacocinetici ai raltegravirului într-o măsură importantă din punct de vedere clinic. 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).

Grupe speciale de pacienți

Copii

Nu a fost stabilită farmacocinetica raltegravirului la pacienții pediatrici.

Vârșnici

Nu s-a înregistrat niciun efect al vârstei important din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai raltegravirului, peste intervalul de vârstă studiat (19 la 71 ani, cu puțini (8) subiecți peste vârsta de 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).

Insuficiența renală

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

Insuficiența hepatică

Raltegravirul este eliminat în principala prin glucuroconjugare la nivel hepatic. Nu s-au înregistrat diferențe clinic semnificative 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, cum ar fi studii convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate la doze repetate, genotoxicitate și toxicitate asupra dezvoltării, au fost efectuate cu raltegravir la șoareci,

șobolani, câini și iepuri. Efectele expunerii la doze în exces față de nivelele de expunere clinică nu indică niciun risc special pentru oameni.

Mutagenitate

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

Carcinogenitate

Sunt în desfășurare, dar nu au fost încă terminate, studii de carcinogenitate pe termen lung (2 ani) cu raltegravir la rozătoare.

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 a fost observată la puii de șobolan din femele expuse la raltegravir, la nivele de expunere de aproximativ 4,4 ori mai mari decât expunerea la om pentru doza de 400 mg de 2 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 2 ori pe zi, pe baza ASC_{0-24 ore} (vezi pct. 4.6). Descoperiri similare nu au fost observate la iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul

- celuloză microcristalină
- lactoză monohidrat
- fosfat de calciu dibazic anhidru
- hipromeloză 2208
- poloxamer 407
- stearil fumarat de sodiu
- stearat de magneziu

Filmul

- alcool polivinilic
- dioxid de titan (E 171)
- polietilenglicol 3350
- talc
- oxid roșu de fer (E 172)
- oxid negru de fer (E 172)

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.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii.

Sunt disponibile două mărimi de ambalaj: 1 flacon cu 60 comprimate și un ambalaj multiplu conținând 3 flacoane cu 60 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Marea Britanie

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ANNXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE
ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
P.O.Box 581
2003 PC Haarlem
Olanda

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

• CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

Nu este cazul.

• ALTE CONDIȚII

Sistemul de farmacovigilență

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență există și este funcțional, așa cum este descris în versiunea 3 prezentată în modulul 1.8.1. al Autorizației de punere pe piață, înainte de punerea pe piață și pe perioada în care medicamentul este pus pe piață.

Planul de management al riscului

Deținătorul autorizației de punere pe piață se angajează să efectueze studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență descrise în Planul de farmacovigilență, așa cum a fost stabilit în versiunea 3 a Planului de management al riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2. a cererii de autorizare de punere pe piață precum și în oricare dintre actualizările ulterioare ale PMR convenite de CHMP.

În conformitate cu recomandările CHMP privind sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, trebuie furnizat un PMR actualizat odată cu următorul raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, un PMR actualizat va trebui depus

- când sunt primite informații noi care pot afecta specificația actuală privind siguranța, Planul de farmacovigilență sau activitățile de reducere la minimum a riscului
- pe parcursul a 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (farmacovigilență sau reducerea la minimum a riscului)
- la cererea EMEA

C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să completeze programul următor pentru studii clinice în termenele specificate. În evaluarea cererii de reautorizare vor fi luate în considerare rezultatele lor pentru definirea balanței riscuri-beneficii.

Aria	Descriere	Data limită
Clinică	Pentru sprijinul ulterior al evaluării riscuri-beneficii, solicitantul a prezentat pentru revizuire CHMP datele de eficacitate și siguranță pentru 48 de săptămâni din datele studiului clinic de fază III Protocol 018 (<i>Studiu clinic multicentric, dublu-orb, ranomizat, controlat placebo pentru a evalua siguranța și eficacitatea antiretrovirală a MK-0518 utilizat în combinație cu o terapie standard optimizată (TSO), versus terapia standard optimizată singură, la pacienți cu infecție HIV și cu rezistență documentată la cel puțin 1 medicament din fiecare dintre cele 3 clase de terapii antiretrovirale autorizate</i>) și Protocol 019 (<i>Studiu clinic multicentric, dublu-orb, ranomizat, controlat placebo pentru a evalua siguranța și eficacitatea antiretrovirală a MK-0518 utilizat în combinație cu o terapie standard optimizată (TSO), versus terapia standard optimizată singură, la pacienți cu infecție HIV și cu rezistență documentată la cel puțin 1 medicament din fiecare dintre cele 3 clase de terapii antiretrovirale autorizate</i>).	În curs de evaluare
Clinică	Solicitantul se angajează să prezinte CHMP planuri detaliate specifice pentru monitorizarea rezistenței, la intervale scurte de raportare.	31-octombrie-2008

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru ambalaje individuale

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ISENTRESS 400 mg comprimate filmate
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**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 Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ISENTRESS

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru ambalaje multiple

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ISENTRESS 400 mg comprimate filmate
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pachet mixt ce conține 180 (3 flacoane a câte 60) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**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 Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ISENTRESS

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ISENTRESS 400 mg – etichetarea flaconului pentru ambalaje individuale

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ISENTRESS 400 mg comprimate filmate
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

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 Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ISENTRESS 400 mg – etichetarea flaconului pentru ambalaje multiple

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ISENTRESS 400 mg comprimate filmate
raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Component al unui ambalaj multiplu cuprinzând 3 flacoane, fiecare conținând 60 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

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 Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/436/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

ISENTRESS 400 mg comprimate raltegravir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ISENTRESS și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați ISENTRESS
3. Cum să utilizați ISENTRESS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ISENTRESS
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ISENTRESS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Ce este ISENTRESS

ISENTRESS 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 păstra integritatea sistemului dumneavoastră imun. Aceasta înseamnă că organismul dumneavoastră poate lupta mai bine împotriva infecțiilor.

Este posibil ca ISENTRESS să nu aibă aceste efecte la toți pacienții.

ISENTRESS nu vindecă infecția HIV.

Când trebuie utilizat ISENTRESS

ISENTRESS este utilizat pentru a trata adulții care sunt infectați cu HIV și care nu răspund în mod corespunzător la medicamentele antiretrovirale ce le sunt administrate în prezent. Medicul dumneavoastră v-a prescris ISENTRESS pentru a vă ajuta să controlați infecția cu HIV.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI ISENTRESS

Nu utilizați ISENTRESS

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la raltegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale comprimatelor (menționate la pct. 6. Informații suplimentare).

Aveți grijă deosebită când utilizați ISENTRESS

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 ISENTRESS trebuie să continuați să vă prezentați în mod regulat la medicul dumneavoastră.

ISENTRESS nu este destinat utilizării la copii și adolescenți.

Unii dintre pacienții care au primit tratament antiretroviral combinat pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral combinat, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, printre alții, pot fi unii dintre multipli 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 îl informați pe medicul dumneavoastră.

Informați medicul dumneavoastră 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 utilizați ISENTRESS.

Infecția cu HIV este o boală răspândită prin intermediul sângelui sau contactului sexual cu o persoană infectată cu HIV. Nu a fost dovedit că tratamentul cu ISENTRESS reduce riscul de transmitere al HIV la alte persoane prin contact sexual sau prin contaminare cu sânge.

Dacă observați orice simptome de infecție, informați imediat medicul dumneavoastră. La unii pacienți cu infecție cu HIV avansată și un istoric de infecții oportuniste, la scurt timp după inițierea tratamentului anti-HIV pot apărea semne și simptome de inflamație de la infecții 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.

Contactați imediat medicul dumneavoastră dacă prezentați în mod inexplicabil dureri musculare, hipersensibilitate dureroasă sau senzație de slăbiciune pe perioada cât luați ISENTRESS.

Informați medicul dumneavoastră dacă aveți cancer, dacă vi s-a spus că aveți risc să aveți cancer, sau dacă prezentați formațiuni suspecte la nivelul corpului. Vedeți punctul 4 al acestui prospect.

Utilizarea altor medicamente

ISENTRESS poate interacționa cu alte medicamente. Nu se cunoaște ca raltegravir să aibă vreun efect important asupra concentrațiilor din sânge ale altor medicamente utilizate pentru tratamentul HIV. De asemenea, nu se cunoaște ca alte medicamente utilizate pentru tratamentul HIV să aibă vreun efect important asupra concentrațiilor din sânge ale raltegravir. Cu toate acestea, se așteaptă să devină disponibile informații suplimentare pe măsură ce experiența utilizării de raltegravir crește.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent:

- rifampicină (un medicament utilizat pentru a trata unele infecții cum este tuberculoza)
- medicamente utilizate pentru tratarea ulcerului de stomac sau a senzației de arsură din capul pieptului (spre exemplu omeprazol, cimetidină, ranitidină)
- orice alte medicamente cu sau fără prescripție medicală.

Utilizarea ISENTRESS cu alimente și băuturi

Puteți utiliza ISENTRESS cu sau fără alimente sau băuturi.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua ISENTRESS dacă sunteți gravidă, ați putea deveni gravidă sau dacă alăptați. Anunțați imediat medicul dumneavoastră în cazul în care deveniți gravidă.

- ISENTRESS nu este recomandat în timpul sarcinii deoarece nu a fost studiat la femei gravide.
- Femeile infectate cu HIV nu trebuie să își alăpteze copiii deoarece îi pot infecta cu HIV prin lapte. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a vă hrăni copilul.

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit după utilizarea ISENTRESS.

Informații importante privind unele componente ale ISENTRESS

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

3. CUM SĂ UTILIZAȚI ISENTRESS

Utilizați întotdeauna ISENTRESS exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. ISENTRESS trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente pentru infecția cu HIV.

Cât să utilizați

- Doza uzuală de ISENTRESS este 1 comprimat (400 mg) de două ori pe zi, pe cale orală.
- Este recomandat să nu mestecați, zdrobiți sau rupeți comprimatele.
- Puteți utiliza ISENTRESS cu sau fără alimente sau băuturi.
- Nu vă modificați doza și nu opriți tratamentul cu ISENTRESS fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din ISENTRESS

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

Dacă uitați să utilizați ISENTRESS

- Dacă ați uitat să utilizați 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 de ISENTRESS pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați ISENTRESS

Este important să utilizați ISENTRESS exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu încetați să utilizați ISENTRESS deoarece:

- Este foarte important să utilizați 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 vă apropiați de terminarea stocului de ISENTRESS, 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 ISENTRESS, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

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

Reacții adverse frecvente (aceasta înseamnă că afectează între 1 și 10 utilizatori din 100):

- tulburări de somn
- amețeli; dureri de cap
- balonare; dureri abdominale; constipație; diaree; acumulare excesivă de gaz în stomac sau intestin; greață; vărsături
- transpirație excesivă; transpirații nocturne; mâncărime; anumite tipuri de erupții trecătoare pe piele
- dureri articulare
- oboseală, stare de oboseală sau de slăbiciune neobișnută
- valori crescute ale testelor sanguine hepatice, valori crescute ale grăsimilor în sânge, valori crescute ale enzimelor musculare în sânge, teste sanguine ce indică afectarea pancreasului

Reacții adverse mai puțin frecvente (aceasta înseamnă că afectează între 1 și 10 utilizatori din 1000):

- infecție cu herpes sau boală virală determinată de virusul herpetic; infecția rădăcinii firului de păr (foliculului pilos); Zona Zoster; gripă; infecții ale pielii datorate virusurilor sau bacteriilor
- anemie datorată concentrației scăzute de fier
- reacții alergice
- obezitate localizată în jurul abdomenului; scăderea poftei de mâncare; diabet zaharat; valori crescute ale colesterolului și lipidelor în sânge; creșterea poftei de mâncare
- vise neobișnuite; stare de anxietate; stare de tristețe profundă și inutilitate
- durere în mână determinată de compresia unui nerv; tulburări de atenție; amețeli la schimbarea rapidă a poziției; gust neobișnuit; somnolență crescută; reducerea sensibilității sau senzitivității, în special la nivelul pielii, stare de oboseală; stare de somnolență sau lipsă de energie; amorțire sau slăbiciune a brațelor și/sau picioarelor; furnicături sau amorțire a mâinilor sau picioarelor; somnolență; durere de cap datorată tensiunii arteriale; tremurături
- tulburări vizuale
- senzație de învârtire
- palpitații; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- voce aspră, răgușită sau iritată; sângerări nazale; congestie nazală; iritația gâtului
- durere la nivelul stomacului; dureri în partea superioară a abdomenului; dureri anale; senzație de uscăciune a gurii; indigestie; răgâială; senzație de arsură în capul pieptului; limbă roșie, dureroasă; durere la înghițire; durere la nivelul gurii; inflamarea pancreasului; ulcer sau durere de stomac sau intestin superior; sângerări anale; disconfort stomacal
- inflamarea ficatului
- acnee; înroșirea pielii; distribuție neobișnuită a țesutului gras la nivelul corpului sau feței; îngroșarea și mâncărimea pielii datorită scărpinării repetate; piele uscată
- dureri de spate; pierdere de masă musculară; dureri osoase/musculare; dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune musculară, care nu sunt determinate de exercițiul fizic; inflamarea mușchilor; durere în mâini sau picioare; inflamarea tendoanelor
- anumite tipuri de afecțiuni renale; litiază renală; urinare nocturnă; urinare frecventă
- disfuncție erectilă; creșterea sânilor la bărbați; simptome specifice menopauzei
- disconfort toracic; frisoane; umflarea feței; senzație de căldură; stare de nervozitate; febră; uscarea sau uscarea anormală a pielii sau a mucoaselor
- scăderea numărului de globule albe; scăderea numărului de trombocite din sânge (tip de celule care ajută la coagularea sângelui); valori crescute ale enzimelor din glandele salivare sau pancreas; teste sanguine indicând reducerea funcției renale; valori crescute ale zahărului în sânge; prezența zahărului în urină; prezența globulelor roșii în urină; creșterea în greutate
- reacții la medicament; ingestia unor cantități mai mari de medicament decât cele recomandate

În timpul experienței după punerea pe piață a fost raportată următoarea reacție adversă (cu frecvență necunoscută):

- reacții cutanate severe

Au fost raportări de dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune inexplicabile în timpul utilizării ISENTRESS.

Au fost raportate cazuri de cancer la pacienții care foloseau ISENTRESS. Nu se știe dacă aceste cancer au fost determinate de ISENTRESS.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ISENTRESS

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați ISENTRESS 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.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține ISENTRESS

Substanța activă este raltegravir. Fiecare comprimat filmat conține raltegravir 400 mg (sub formă de sare 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 (E 171), polietilenglicol 3350, talc, oxid roșu de fier (E 172) și oxid negru de fier (E 172).

Cum arată ISENTRESS și conținutul ambalajului

Comprimatul filmat are formă ovală, culoare roz și este inscripționat cu „227” pe una dintre fețe. Sunt disponibile două mărimi de ambalaj: 1 flacon cu 60 comprimate și un ambalaj multiplu conținând 3 flacoane cu 60 comprimate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață este:

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Marea Britanie

Producătorul este:

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39, Postbus 581
NL-2003 PC Haarlem
Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Tél/Tel: +32 (0) 800 38693
MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Tél: +32 (0) 800 38693
MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3740
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc., org. sl.
Тел.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme
Тел.: +45 43 28 77 66
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Тел.: +49 (0) 89 4561 2612
Infocenter@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел.: +372 613 9750
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Тηλ: +3 0210 80091 11
Mailbox@vianex.gr.

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Тел.: +34 91 321 06 00
ISENTRESS@msd.es

France

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret
Тел.: +33 (0) 1 47 54 87 00
contact@msd-france.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health) Limited
Тел.: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
ISmail@merck.com

Italia

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Тел.: +39 06 361911
doccen@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Тел.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

A.M.Mangion Ltd.
Тел.: +356 2540 2600
medinfo_mt@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Тел.: +31 (0) 23 5153153
msdbvnl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Тел.: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme G.m.b.H.
Тел.: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Тел.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел.: +351 21 4465700
informacao_doente@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел.: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Тел.: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Тел.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited.
Τηλ: +357 22866700
info_cyprus@merck.com

Latvija

SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija".
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com.

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme".
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp and Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medinfo_uk@merck.com

Acest prospect a fost aprobat în

Acest medicament a primit "aprobare condițională".

Asta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare despre acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an informațiile noi privind medicamentul și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.