

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ISENTRESS 400 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 26,06 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Różowa, owalna tabletki, oznakowana "227" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ISENTRESS jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych, młodzieży, dzieci, małych dzieci i niemowląt w wieku od 4 tygodni (patrz punkty 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

ISENTRESS należy stosować w skojarzeniu z innymi aktywnymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (ang. anti-retroviral therapies, ART) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 400 mg (jedna tabletki) dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Jeśli masa ciała pacjenta wynosi co najmniej 25 kg, zalecana dawka wynosi 400 mg (jedna tabletki) dwa razy na dobę. Jeśli pacjent nie może połknąć tabletki, należy rozważyć zastosowanie tabletki do rozgryzania i żucia.

Inne dostępne postacie farmaceutyczne i moce produktu

Produkt leczniczy ISENTRESS jest dostępny również w postaci tabletek do rozgryzania i żucia przeznaczonych do stosowania u dzieci o masie ciała co najmniej 11 kg oraz w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej przeznaczonego do stosowania u niemowląt i małych dzieci w wieku od 4 tygodni i o masie ciała co najmniej 3 kg, lecz mniejszej niż 20 kg. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat dawkowania należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej tabletek do rozgryzania i żucia oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Maksymalna dawka produktu w postaci tabletek do rozgryzania i żucia wynosi 300 mg dwa razy na dobę. Tabletek o mocy 400 mg lub tabletek o mocy 600 mg nie należy zastępować tabletkami do rozgryzania i żucia ani granulem do sporządzania zawiesiny doustnej, ponieważ postacie mają różne profile farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tabletek do rozgryzania i żucia oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) i u osób dorosłych zakażonych HIV.

Dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży (o masie ciała co najmniej 40 kg) produkt leczniczy ISENTRESS jest dostępny również w postaci tabletek o mocy 600 mg podawanych w dawce 1200 mg (dwie tabletki 600 mg) raz na dobę, przeznaczonych dla pacjentów wcześniej nieleczonych lub pacjentów, u których uzyskano supresję wirusologiczną podczas wcześniejszego stosowania produktu leczniczego ISENTRESS w postaci tabletek 400 mg podawanych dwa razy na dobę. Tabletek o mocy 400 mg nie należy stosować w celu podania dawki 1200 mg raz na dobę. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat dawkowania należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej 600 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące stosowania raltegrawiru u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego ISENTRESS w tej populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego ISENTRESS u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u niemowląt w wieku poniżej 4 tygodni. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy ISENTRESS 400 mg tabletki można podawać niezależnie od posiłków. Tabletek nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić ze względu na przewidywane zmiany w profilu farmakokinetycznym.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Pacjentom należy wyjaśnić, że aktualnie leczenie przeciwretrowirusowe nie powoduje całkowitego wyleczenia zakażenia HIV, nie dowiedziono także, że zapobiega przeniesieniu HIV na inne osoby przez kontakt z krwią. Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą leczenia przeciwretrowirusowego znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie

można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Raltegrawir ma stosunkowo niską barierę genetyczną oporności. Z tego względu, kiedy to tylko możliwe, raltegrawir należy podawać w skojarzeniu z dwoma innymi aktywnymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, aby zminimalizować prawdopodobieństwo niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności (patrz punkt 5.1).

Dane z badań klinicznych dotyczące stosowania raltegrawiru u pacjentów wcześniej nieleczonych ograniczone są do leczenia skojarzonego z zastosowaniem dwóch nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI) (emtrycytabiny oraz fumaranu dizoproksylu tenofowiru).

Depresja

Zgłaszano przypadki depresji, w tym myśli i zachowań samobójczych, zwłaszcza u pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, częstość występowania nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego jest większa. Pacjentów tych należy monitorować zgodnie z zasadami standardowej praktyki medycznej. Jeśli u tych pacjentów pojawią się objawy nasilenia choroby wątroby, należy rozważyć przerwę w leczeniu lub całkowite odstawienie leków.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, ryzyko wystąpienia ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych dotyczących wątroby jest zwiększone.

Martwica kości

Zgłaszano przypadki rozwoju martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV i (lub) długotrwanie stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, chociaż uważa się, że etiologia schorzenia jest wieloczynnikowa (obejmuje stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie upośledzenie odporności i wyższe wartości wskaźnika masy ciała). Należy zalecić pacjentom, aby zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia bólu stawów, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem immunologicznym w chwili rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART), może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne, powodująca ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Reakcje takie obserwowano zwykle w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (patogen znany wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszelkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i w razie konieczności zastosowania odpowiedniego leczenia.

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

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez, prowadziło do zmniejszenia stężeń raltegrawiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi zawierającymi glin i (lub) magnez (patrz punkt 4.5).

Ryfampicyna

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania raltegrawiru jednocześnie z silnymi induktorami urydynodifosforanu glukuronylotransferazy (UGT) 1A1 (np. ryfampicyną). Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu; jej wpływ na skuteczność działania raltegrawiru nie jest znany. Jeśli jednak nie da się uniknąć stosowania leku jednocześnie z ryfampicyną, to u pacjentów dorosłych można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania raltegrawiru z ryfampicyną u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.5).

Miopatia i rabdomioliza

Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania raltegrawiru u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii czy rabdomiolizy lub u których istnieją czynniki predysponujące do ich wystąpienia, w tym przyjmowanie innych produktów leczniczych związanych z występowaniem tego rodzaju zaburzeń (patrz punkt 4.8).

Ciężkie reakcje skórne i reakcje nadwrażliwości

Ciężkie, mogące zagrażać życiu oraz śmiertelne reakcje skórne opisywano w większości przypadków u pacjentów przyjmujących raltegrawir jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których działanie wiąże się z tego typu reakcjami. Były to m.in. zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Zgłaszano także występowanie reakcji nadwrażliwości, charakteryzujących się wysypką, objawami ogólnoustrojowymi i niekiedy zaburzeniami czynności narządów, m.in. niewydolnością wątroby. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich reakcji skórnych lub reakcji nadwrażliwości (w tym m.in. ciężka wysypka lub wysypka z gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, zapalenie wątroby, eozynofilia, obrzęk naczynioruchowy), należy natychmiast przerwać stosowanie raltegrawiru oraz innych produktów leczniczych mogących wywoływać takie reakcje. Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz wątrobowych i rozpocząć stosowne leczenie. Jeśli po pojawieniu się ciężkiej wysypki opóźni się przerwanie stosowania raltegrawiru oraz innych produktów leczniczych mogących wywoływać takie reakcje, może wystąpić reakcja zagrażająca życiu.

Wysypka

U wcześniej leczonych pacjentów, którym podawano zestawy produktów leczniczych zawierające raltegrawir i darunawir, wysypka występowała częściej niż u pacjentów otrzymujących raltegrawir bez darunawiru lub darunawir bez raltegrawiru (patrz punkt 4.8).

Laktoza

ISENTRESS tabletki powlekane zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że raltegrawir nie jest substratem enzymów cytochromu P450 (CYP), nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 czy CYP3A, nie hamuje UDP-glukuronylotransferaz (ang. UDP glucuronosyltransferases, UGTs) 1A1 i 2B7, nie indukuje CYP3A4, ani nie hamuje procesów transportu, w których pośredniczy glikoproteina P. Na podstawie tych danych można stwierdzić, że wpływ raltegrawiru na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami tych enzymów lub glikoproteiny P jest mało prawdopodobny.

W oparciu o wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* ustalono, że raltegrawir eliminowany jest głównie w wyniku metabolicznej reakcji glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Obserwowano znaczną zmienność między- i wewnątrzsobniczą farmakokinetyki raltegrawiru.

Wpływ raltegrawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W badaniach dotyczących interakcji raltegrawir nie wywierał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę etrawiryny, marawiroku, fumaranu dizoproksylu tenofowiru, hormonalnych środków antykoncepcyjnych, metadonu, midazolamu lub boceprewiru.

W niektórych badaniach jednoczesne podawanie raltegrawiru z darunawirem powodowało nieznaczne zmniejszenie stężenia darunawiru w osoczu; mechanizm tego działania nie jest znany. Jednak wpływ raltegrawiru na stężenia darunawiru w osoczu wydaje się nie mieć znaczenia klinicznego.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę raltegrawiru

Biorąc pod uwagę, że raltegrawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A1, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania raltegrawiru jednocześnie z silnymi induktorami UGT1A1 (np. ryfampicyną). Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu; nie jest znany jej wpływ na skuteczność działania raltegrawiru. Jeśli jednak nie da się uniknąć stosowania leku jednocześnie z ryfampicyną, to u pacjentów dorosłych można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania raltegrawiru z ryfampicyną u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4). Nie jest znany wpływ innych silnych induktorów enzymów biorących udział w metabolizmie leków, takich jak fenytoina i fenobarbital, na UGT1A1. Słabsze induktory (np. efawirenz, newirapina, etrawiryna, ryfabutyna, glikokortykosteroidy, ziele dziurawca, pioglitazon) można podawać z zalecaną dawką raltegrawiru.

Jednoczesne stosowanie raltegrawiru z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami UGT1A1 (np. atazanawir), może powodować zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu. Słabsze inhibitory UGT1A1 (np. indynawir, sakwinawir) mogą także powodować zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu, ale w mniejszym stopniu niż atazanawir. Ponadto fumaran dizoproksylu tenofowiru może powodować zwiększenie stężenia raltegrawiru w osoczu, chociaż nie jest znany mechanizm tego zjawiska (patrz Tabela 1). W badaniach klinicznych, w ramach optymalnej terapii podstawowej, znaczna część pacjentów przyjmowała atazanawir i (lub) fumaran dizoproksylu tenofowiru, oba leki powodujące podwyższenie stężenia raltegrawiru w osoczu. Profil bezpieczeństwa u pacjentów przyjmujących atazanawir i (lub) fumaran dizoproksylu tenofowiru był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego u pacjentów niestosujących tych leków. Z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi dwuwartościowe kationy metali, może zmniejszać wchłanianie raltegrawiru przez chelatację, co powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu. Przyjęcie leku zobojętniającego kwas solny w żołądku, zawierającego glin i magnez w ciągu 6 godzin od podania raltegrawiru znacznie zmniejszało stężenia raltegrawiru w osoczu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez. Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekiem zobojętniającym kwas solny w żołądku, zawierającym węglan wapnia powodowało zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu, jednak to oddziaływanie nie

jest uznawane za istotne klinicznie. Dlatego podczas jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi węglan wapnia, nie jest konieczna zmiana dawki raltegrawiru.

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z innymi lekami, powodującymi podwyższenie pH soku żołądkowego (np. omeprazolem i famotydyną) może powodować zwiększenie wchłaniania raltegrawiru, co będzie skutkowało jego zwiększonym stężeniem w osoczu (patrz Tabela 1). Profile bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z badań fazy III, przyjmujących inhibitory pompy protonowej lub antagonistów receptora H_2 były porównywalne z profilami obserwowanymi u pacjentów niezażywających tych leków zobojętniających. Z tego względu nie jest konieczna zmiana dawki raltegrawiru podczas stosowania inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptora H_2 .

Wszystkie badania interakcji przeprowadzono z udziałem pacjentów dorosłych.

Tabela 1
Dane dotyczące interakcji farmakokinetycznych

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PRZECIWRETROWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE		
<i>Inhibitory proteazy (PI)</i>		
atazanawir, rytonawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 41% raltegrawir C_{12h} ↑ 77% raltegrawir C_{max} ↑ 24% (hamowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
typranawir, rytonawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 24% raltegrawir C_{12h} ↓ 55% raltegrawir C_{max} ↓ 18% (indukowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
efawirenz (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 36% raltegrawir C_{12h} ↓ 21% raltegrawir C_{max} ↓ 36% (indukowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
etrawiryna (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 10% raltegrawir C_{12h} ↓ 34% raltegrawir C_{max} ↓ 11% (indukowanie UGT1A1) etrawiryna AUC ↑ 10% etrawiryna C_{12h} ↑ 17% etrawiryna C_{max} ↑ 4%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani etrawiryny.
<i>Nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</i>		
fumaran dizoproksylu tenofowiru (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 49% raltegrawir C_{12h} ↑ 3% raltegrawir C_{max} ↑ 64% (mechanizm interakcji nieznany) tenofowir AUC ↓ 10% tenofowir C_{24h} ↓ 13% tenofowir C_{max} ↓ 23%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani fumaranu dizoproksylu tenofowiru.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Inhibitory CCR5</i>		
marawirok (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 37% raltegrawir C _{12 h} ↓ 28% raltegrawir C _{max} ↓ 33% (mechanizm interakcji nieznany) marawirok AUC ↓ 14% marawirok C _{12 h} ↓ 10% marawirok C _{max} ↓ 21%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani marawiroku.
PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C		
<i>NS3/4A inhibitory proteazy (PI)</i>		
boceprewir (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↑ 4% raltegrawir C _{12 h} ↓ 25% raltegrawir C _{max} ↑ 11% (mechanizm interakcji nieznany)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani boceprewiru.
LEKI PRZECIWBAKTERYJNE		
<i>Leki przeciwpłatkowe</i>		
ryfampicyna (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 40% raltegrawir C _{12 h} ↓ 61% raltegrawir C _{max} ↓ 38% (indukowanie UGT1A1)	Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężenia raltegrawiru w osoczu. Jeśli nie da się uniknąć stosowania jednocześnie z ryfampicyną, można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru (patrz punkt 4.4).
LEKI USPOKAJAJĄCE		
midazolam (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani midazolamu. Wyniki te wskazują na to, że raltegrawir nie jest ani induktorem, ani inhibitorem CYP3A4, a zatem można się spodziewać, że nie wpływa na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami CYP3A4.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS SOLNY W ŻOŁĄDKU, ZAWIERAJĄCE KATIONY METALI		
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający wodorotlenki glinu i magnezu (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 49% raltegrawir C_{12 h} ↓ 63% raltegrawir C_{max} ↓ 44% <u>2 godziny przed raltegrawirem</u> raltegrawir AUC ↓ 51% raltegrawir C_{12 h} ↓ 56% raltegrawir C_{max} ↓ 51% <u>2 godziny po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 30% raltegrawir C_{12 h} ↓ 57% raltegrawir C_{max} ↓ 24% <u>6 godzin przed raltegrawirem</u> raltegrawir AUC ↓ 13% raltegrawir C_{12 h} ↓ 50% raltegrawir C_{max} ↓ 10% <u>6 godzin po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 11% raltegrawir C_{12 h} ↓ 49% raltegrawir C_{max} ↓ 10% (chelatacja kationów metali)	Leki zobojętniające kwas solny w żołądku, zawierające glin i magnez zmniejszają stężenia raltegrawiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez.
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający węglan wapnia (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 55% raltegrawir C_{12 h} ↓ 32% raltegrawir C_{max} ↓ 52% (chelatacja kationów metali)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
LEKI BLOKUJĄCE RECEPTORY H₂ I INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
omeprazol (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 37% raltegrawir C_{12 h} ↑ 24% raltegrawir C_{max} ↑ 51% (zwiększona rozpuszczalność)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
famotydyna (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 44% raltegrawir C_{12 h} ↑ 6% raltegrawir C_{max} ↑ 60% (zwiększona rozpuszczalność)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
etynyloestradiol norelgestromina (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	etynyloestradiol AUC ↓ 2% etynyloestradiol C_{max} ↑ 6% norelgestromina AUC ↑ 14% norelgestromina C_{max} ↑ 29%	Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania raltegrawiru ani hormonalnych środków antykoncepcyjnych [zawierających pochodne estrogeny i (lub) progesteronu].
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
metadon (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	metadon AUC ↔ metadon C_{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani metadonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania raltegrawiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały jego szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Raltegrawir nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Rejestr przypadków stosowania przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w ciąży

W celu monitorowania wpływu na matkę i dziecko w przypadku nieumyślnego zastosowania raltegrawiru w okresie ciąży, stworzono Rejestr przypadków stosowania przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w ciąży. Zachęca się lekarzy do wpisywania pacjentek do tego rejestru.

Podejmując decyzję o zastosowaniu przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszeniu ryzyka przeniesienia HIV na noworodka, jako zasadę przy ocenie bezpieczeństwa dla płodu należy brać pod uwagę zarówno dane uzyskane w badaniach na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy raltegrawir/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie raltegrawiru/metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Raltegrawir nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Zgodnie z ogólną zasadą zaleca się, aby matki zakażone HIV nie karmiły dzieci piersią, w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców i samic szczurów po podaniu dawek do 600 mg/kg mc. na dobę, które powodują 3-krotnie większą ekspozycję na produkt leczniczy w porównaniu do ekspozycji u ludzi, uzyskiwanej po podaniu zalecanych dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania schematów leczenia zawierających raltegrawir u pewnej liczby pacjentów zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Zawroty głowy mogą u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę, został oparty na połączonych danych dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych w dwóch badaniach klinicznych fazy III z udziałem leczonych wcześniej dorosłych pacjentów oraz jednego badania klinicznego fazy III z udziałem dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych. Podczas leczenia z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, w grupie pacjentów wcześniej leczonych obserwacja ogółem obejmowała 708 pacjentolat w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 244 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo; natomiast wśród pacjentów wcześniej nieleczonych całkowity okres obserwacji wynosił 1104 pacjentolat w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i 1036 pacjentolat w grupie otrzymującej efawirenz w dawce 600 mg przed snem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia były ból głowy i nudności, występujące u 5% lub więcej pacjentów. Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym był zespół reaktywacji immunologicznej.

W łącznej analizie dotyczącej wcześniej leczonych pacjentów, wskaźnik przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wyniósł 3,9% wśród pacjentów otrzymujących raltegrawir i OBT oraz 4,6% wśród pacjentów otrzymujących placebo i OBT. Odsetek nieleczonych wcześniej pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wynosił 5,0% u pacjentów przyjmujących raltegrawir z emtrycyabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru oraz 10,0% u pacjentów przyjmujących efawirenz, emtrycyabinę i fumaran dizoproksylu tenofowiru.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono, według klasyfikacji układów i narządów, działania niepożądane uznane przez badaczy za związane ze stosowaniem raltegrawiru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową), jak również działania niepożądane określone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstości występowania określono jako: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	opryszczka narządów płciowych, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka, zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, grypa, ropień węzła chłonnego, mięczak zakaźny, zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	niedokrwistość, niedokrwistość z niedoboru żelaza, ból węzłów chłonnych, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zespół reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość na produkt leczniczy, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Niezbyt często	zmniejszone łaknienie wyniszczenie, cukrzyca, dyslipidemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hiperlipidemia, żarłoczność, zwiększone łaknienie, nadmierne pragnienie, zaburzenia tkanki tłuszczowej
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyt często	niezwykłe sny, bezsenność, koszmary nocne, nietypowe zachowanie, depresja zaburzenia umysłowe, próby samobójcze, niepokój, stany splątania, obniżony nastrój, ciężka depresja, bezsenność śródnocna, zmiany nastroju, napad paniki, zaburzenia snu, myśli samobójcze, zachowania samobójcze (szczególnie u pacjentów z występującymi wcześniej chorobami psychicznymi)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwwretrowirusową)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy, ból głowy, nadpobudliwość psychoruchowa
	Niezbyt często	niepamięć, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, zaburzenia uwagi, zawroty głowy podczas zmiany pozycji ciała, zaburzenie smaku, nadmierna senność, niedoczulica, letarg, zaburzenia pamięci, migrena, neuropatia obwodowa, parestezje, senność, napięciowy ból głowy, drżenie, niska jakość snu
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Niezbyt często	szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kołatanie serca, bradykardia zatokowa, dodatkowe skurcze komorowe
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	dysfonia, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	rozdęcie brzucha, ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, niestrawność
	Niezbyt często	zapalenie żołądka, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, tkliwość uciskowa brzucha, dyskomfort w okolicy odbytniczo-odbytowej, zaparcia, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w nadbrzuszu, nadżerkowe zapalenie dwunastnicy, odbijanie się, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, bolesne połykanie, ostre zapalenie trzustki, wrzód żołądka, krwawienie z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	trądzik, łysienie, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, wychudzenie twarzy, nadmierne pocenie się, lipoatrofia, nabyta lipodystrofia, przerost tkanki tłuszczowej, poty nocne, świerzb, świedź, świedź uogólniony, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne, pokrzywka, skóra pergaminowata, zespół Stevensa-Johnsona, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	ból stawów, zapalenie stawów, ból pleców, ból w boku, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni, ból szyi, osteopenia, ból kończyn, zapalenie ścięgna, rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	niewydolność nerek, zapalenie nerek, kamica nerkowa, moczenie nocne, torbiel nerki, zaburzenia czynności nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia, objawy menopauzalne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	zmęczenie, osłabienie, gorączka dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, obrzęk twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, uczucie zdenerwowania, złe samopoczucie, guzek podżuchwowy, obrzęki obwodowe, ból
Badania diagnostyczne	Często Niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, atypowe limfocyty, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy trzustkowej we krwi zmniejszenie całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo, występowanie glukozy w moczu, zwiększenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, zmniejszenie liczby płytek krwi, występowanie czerwonych krwinek w moczu, zwiększenie obwodu w talii, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie liczby białych krwinek
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe przedawkowanie

Opis wybranych działań niepożądanych

Wśród wcześniej leczonych pacjentów oraz pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy rozpoczęli terapię raltegrawirem w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, zgłoszono występowanie nowotworów złośliwych. Rodzaje i częstość występowania określonych

nowotworów były takie same, jak spodziewane w populacji osób z ciężkim upośledzeniem odporności. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego odnotowane w tych badaniach, było zbliżone w grupach otrzymujących raltegrawir i w grupach otrzymujących porównawcze produkty lecznicze.

U osób leczonych raltegrawirem obserwowano w badaniach laboratoryjnych nieprawidłowe wyniki oznaczeń aktywności kinazy kreatynowej stopnia 2-4. Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii lub rabdomiolizy lub u których istnieją czynniki predysponujące do ich wystąpienia, w tym przyjmowanie innych produktów leczniczych związanych z występowaniem tego rodzaju zaburzeń (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z ogólnie uznanymi czynnikami ryzyka, w zaawansowanym stadium zakażenia HIV lub długotrwale stosujących skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość ich występowania nie jest znana (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na patogeny oportunistyczne niewywołujące dotychczas żadnych lub tylko śladowe objawy. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

W przypadku każdego z poniższych klinicznych działań niepożądanych stwierdzono co najmniej jedno wystąpienie o przebiegu ciężkim: opryszczka narządów płciowych, niedokrwistość, zespół reaktywacji immunologicznej, depresja, zaburzenia umysłowe, próby samobójcze, zapalenie żołądka, zapalenie wątroby, niewydolność nerek, przypadkowe przedawkowanie.

W badaniach klinicznych, prowadzonych u pacjentów wcześniej leczonych, w grupie otrzymującej raltegrawir i darunawir częściej obserwowano wysypkę, niezależnie od przyczyny, niż u pacjentów leczonych raltegrawirem bez darunawiru lub darunawirem bez raltegrawiru. Wysypki, które zostały uznane przez badacza za związane z podawanymi lekami, występowały jednak z podobną częstością. Częstość występowania wysypki z dowolnej przyczyny, skorygowana z uwzględnieniem ekspozycji, wyniosła odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjentolat (ang. PYR, patient-years). W przypadku wysypki związanej z lekiem, wartości wyniosły odpowiednio 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 PYR. Wysypki obserwowane w badaniach klinicznych miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

Do badań fazy III mogli przystąpić pacjenci wcześniej lečení (N = 114/699 lub 16%; HBV=6%, HCV=9%, HBV+HCV=1%) oraz wcześniej nielečení (N = 34/563 lub 6%; HBV=4%, HCV=2%, HBV+HCV=0,2%) ze współistniejącym przewlekłym (lecz nie ostrym) aktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, pod warunkiem, że wyniki testów czynności wątroby na początku badania nie przekraczały 5-krotnie górnej granicy wartości prawidłowych. Na ogół profil bezpieczeństwa stosowania raltegrawiru u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów bez współistniejących zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, jednakże częstość nieprawidłowości w wynikach testów AspAT i AlAT była nieco wyższa w podgrupie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, dla obu grup badanych. W 96. tygodniu, u pacjentów wcześniej leczonych, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych co najmniej 2. stopnia w postaci podwyższenia aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do wartości początkowych stwierdzono odpowiednio u 29%, 34% i 13% pacjentów ze współistniejącymi zakażeniami, leczonych raltegrawirem oraz odpowiednio u 11%, 10% i 9% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegrawir. W 240. tygodniu, u pacjentów wcześniej nieleczonych nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych co najmniej 2. stopnia, w postaci podwyższenia aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do wartości początkowych stwierdzono odpowiednio u 22%, 44% i 17% pacjentów ze współistniejącymi

zakażeniami, leczonych raltegravirem oraz odpowiednio u 13%, 13% i 5% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegravir.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

Raltegravir w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi był przedmiotem badania IMPAACT P1066, przeprowadzonego z udziałem 126 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych przeciwretrowirusowo (patrz punkty 5.1 i 5.2). Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegraviru otrzymało 96 pacjentów.

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym, które wystąpiły do 48. tygodnia badania u 96 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących produkt leczniczy, były porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

U jednego pacjenta wystąpiły następujące związane z produktem leczniczym kliniczne działania niepożądane 3. stopnia: pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia zachowania i bezsenność; u jednego pacjenta wystąpiła ciężka, związana z produktem leczniczym wysypka alergiczna 2. stopnia.

U jednego pacjenta wystąpiły związane z produktem leczniczym nieprawidłowości w zakresie wyników badań laboratoryjnych (AspAT 4. stopnia i AlAT 3. stopnia), które uznano za ciężkie.

Niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat

W ramach badania IMPAACT P1066 raltegravir w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi był też badany u 26 niemowląt i małych dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat, z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym, które wystąpiły do 48. tygodnia badania u tych 26 niemowląt i małych dzieci przyjmujących produkt leczniczy, były porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

U jednego pacjenta wystąpiła ciężka, związana z produktem leczniczym wysypka alergiczna 3. stopnia, wskutek której przerwano leczenie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania raltegraviru.

W przypadku przedawkowania należy zastosować standardowe postępowanie podtrzymujące czynności życiowe, np. usunąć z przewodu pokarmowego niewchłonięty produkt leczniczy, monitorować stan kliniczny pacjenta (z uwzględnieniem elektrokardiogramu), a także w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające. Należy wziąć pod uwagę fakt, że raltegravir stosowany klinicznie ma postać soli potasowej. Nie wiadomo, w jakim stopniu możliwa jest eliminacja raltegraviru w wyniku dializoterapii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX08.

Mechanizm działania

Raltegrawir jest inhibitorem transferu łańcucha integrazy, działającym na ludzkie wirusy upośledzenia odporności (HIV-1). Raltegrawir hamuje aktywność katalityczną integrazy, enzymu kodowanego przez HIV, który jest niezbędny do replikacji wirusa. Zahamowanie aktywności integrazy zapobiega kowalencyjnemu włączeniu, czyli integracji genomu HIV do genomu komórki gospodarza. Genom HIV, który nie został zintegrowany, nie może kierować wytwarzaniem nowych zakaźnych cząsteczek wirusa, tak więc zahamowanie integracji zapobiega rozprzestrzenianiu się infekcji wirusowej.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Raltegrawir w stężeniu 31 ± 20 nM hamuje w 95% (IC_{95}) replikację HIV-1 (w porównaniu z hodowlą nieleczonych komórek zakażonych wirusem) w hodowli ludzkich komórek T-limfoidalnych zakażonych odmianą H9IIIB HIV-1, przystosowaną do linii komórkowej. Ponadto raltegrawir hamuje replikację wirusa w hodowli aktywowanych mitogenem ludzkich komórek jednojądrzastych z krwi obwodowej, zakażonych różnymi, pierwotnie klinicznymi izolatami HIV-1, w tym także izolatami z 5 podtypów wirusa innych niż podtyp B oraz izolatami opornymi na działanie inhibitorów odwrotnej transkryptazy i inhibitorów proteazy. W analizie jednego cyklu infekcyjnego raltegrawir wykazał działanie hamujące w odniesieniu do 23 izolatów HIV reprezentujących 5 podtypów wirusa innych niż podtyp B oraz 5 krążących form rekombinowanych, przy wartościach IC_{50} mieszczących się w zakresie od 5 do 12 nM.

Oporność

U większości wirusów wyizolowanych od pacjentów, u których leczenie raltegrawirem zakończyło się niepowodzeniem, stwierdzono wysoki stopień oporności na raltegrawir wynikający z wystąpienia co najmniej dwóch mutacji. U większości obserwowano mutacje identyfikujące (ang. signature mutations) w pozycji aminokwasu 155 (zamiana N155 na H), aminokwasu 148 (zamiana Q148 na H, K lub R) lub aminokwasu 143 (zamiana Y143 na H, C lub R) z co najmniej jedną dodatkową mutacją integrazy (na przykład: L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutacje identyfikujące powodują zmniejszenie wrażliwości wirusa na działanie raltegrawiru, a wystąpienie dodatkowych mutacji powoduje dalsze zmniejszenie wrażliwości na raltegrawir. Do czynników wpływających na zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju oporności należały: niższa początkowa wiremia oraz stosowanie innych aktywnych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych. Mutacje odpowiedzialne za oporność na raltegrawir zwykle odpowiedzialne są również za oporność na elwitegrawir będący inhibitorem transferu łańcucha integrazy. Mutacje aminokwasu w pozycji 143 powodują większą oporność na raltegrawir niż elwitegrawir, natomiast mutacja E92Q powoduje większą oporność na elwitegrawir niż raltegrawir. Wirusy z mutacją aminokwasu w pozycji 148 wraz z jedną lub większą liczbą innych mutacji prowadzących do oporności na raltegrawir mogą również wykazywać klinicznie istotną oporność na dolutegrawir.

Doświadczenie kliniczne

Dowody na skuteczność raltegrawiru oparto na analizach danych z okresu 96 tygodni, pochodzących z dwóch randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo (BENCHMRK 1 oraz BENCHMRK 2, protokoły 018 oraz 019) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, oraz na analizie danych z okresu 240 tygodni, pochodzących z randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą z aktywnie leczoną grupą kontrolną (STARTMRK, protokół 021) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo.

Skuteczność

Pacjenci dorośli wcześniej leczeni

BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 (wieloośrodkowe randomizowane badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo), których celem była ocena bezpieczeństwa stosowania oraz działania przeciwtretowirusowego raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę, porównywanego z placebo podawanym w skojarzeniu z optymalną terapią podstawową (OBT), u pacjentów zakażonych HIV w wieku co najmniej 16 lat z udokumentowaną opornością na co najmniej 1 lek przeciwtretowirusowy z każdej z 3 grup (NRTI, NNRTI, PI). Przed randomizacją badacz wybrał rodzaj OBT w oparciu o dane z wcześniejszego leczenia oraz wyniki wykonanej w punkcie początkowym genotypowej i fenotypowej analizy oporności wirusa.

Charakterystyka demograficzna (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa pacjentów były porównywalne w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i w grupie placebo. Pacjenci wcześniej przyjmowali średnio 12 przeciwtretowirusowych produktów leczniczych przez średnio 10 lat. Schemat OBT uwzględniał średnio 4 przeciwtretowirusowe produkty lecznicze.

Wyniki analizy danych z okresu 48 tygodni oraz 96 tygodni

Trwałe wyniki (z okresu 48 tygodni oraz 96 tygodni) dla pacjentów stosujących raltegrawir w zalecanej dawce wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę, pochodzące z zestawienia badań BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2, przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2

Wyniki oceny skuteczności w 48. oraz 96. tygodniu

BENCHMRK 1 i 2, dane połączone	48. tydzień		96. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Odsetek RNA HIV <400 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100 000 kopii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Liczba komórek CD4				
≤50 komórek/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 i ≤200 komórek/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 komórek/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
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 i powyżej	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Odsetek RNA HIV <50 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100 000 kopii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Liczba komórek CD4				
≤50 komórek/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 i ≤200 komórek/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 komórek/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
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 i 2, dane połączone		48. tydzień		96. tydzień	
Parametr		Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
	2 i powyżej	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (95% CI), komórek/mm³					
	Wszyscy pacjenci [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
	Charakterystyka początkowa [‡]				
	RNA HIV >100 000 kopii/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
	≤100 000 kopii/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
	Liczba komórek CD4				
	≤50 komórek/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
	>50 i ≤200 komórek/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
	>200 komórek/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
	Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
	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 i powyżej	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odsetek pacjentów reagujących na leczenie i 95% przedziały ufności (CI).

[‡] W analizie według czynników prognostycznych niepowodzenia wirusologicznego przeniesiono na koniec badania jako procent grup <400 i 50 kopii/ml. W analizie średniej zmiany liczby komórek CD4, w przypadku niepowodzeń wirusologicznych przyjęto wartości początkowe zgodnie z zasadą „baseline-carry-forward”.

[§] Wskaźnik wrażliwości genotypowej (ang. Genotypic Sensitivity Score, GSS) zdefiniowano jako całkowitą liczbę doustnych leków przeciwretrowirusowych zastosowanych w ramach optymalnej terapii podstawowej (OBT), wobec których izolowane od pacjenta wirusy wykazywały wrażliwość genotypową według wyników testu oporności genotypowej. Enfuwirtd zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej enfuwirtem zaliczono jako jeden lek aktywny w OBT. Podobnie darunawir zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej darunawirem zaliczono jako jeden lek aktywny w OBT.

Stosując raltegrawir, odpowiedź wirusologiczną (przyjęto, że jeśli pacjent nie ukończył badania, oznacza to niepowodzenie leczenia) oznaczającą miano RNA HIV <50 kopii/ml, osiągnięto u 61,7% pacjentów w 16. tygodniu, u 62,1% w 48. tygodniu i u 57,0% w 96. tygodniu. U niektórych pacjentów nastąpił nawrót wirerii pomiędzy 16. a 96. tygodniem. Czynniki związane z niepowodzeniem były: wysokie początkowe miano wirusa oraz brak przynajmniej jednej silnie działającej substancji czynnej w OBT.

Zmiana leczenia na raltegrawir

W badaniach SWITCHMRK 1 oraz SWITCHMRK 2 (protokoły 032 i 033) oceniano pacjentów zakażonych wirusem HIV poddanych terapii supresyjnej (w badaniu przesiewowym: RNA HIV <50 kopii/ml; stały schemat leczenia w okresie >3 miesięcy) z zastosowaniem lopinawiru w dawce 200 mg z rytonawirem w dawce 50 mg, 2 tabletki dwa razy na dobę, oraz co najmniej dwóch nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy: pacjentów losowo przydzielono w stosunku liczbowym 1:1 do grupy kontynuującej leczenie z zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem, 2 tabletki dwa razy na dobę (odpowiednio n=174 i n=178) lub do grupy przyjmującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę zamiast lopinawiru z rytonawirem (odpowiednio n=174 i n=176). Z udziału w badaniu nie wykluczono pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem wirusologicznym, nie istniały również ograniczenia pod względem liczby poprzednich terapii przeciwretrowirusowych.

Badania te zakończono po przeprowadzeniu analizy pierwszoplanowych punktów końcowych skuteczności w 24. tygodniu ze względu na brak wyników wskazujących na równoważność leczenia raltegrawirem z leczeniem lopinawirem z rytonawirem. W obu badaniach, w 24. tygodniu wykazano stałą supresję RNA HIV do poziomu poniżej 50 kopii/ml u 84,4% pacjentów z grupy przyjmującej raltegrawir w porównaniu z 90,6% pacjentów z grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem (nieukończenie leczenia = brak powodzenia terapii). Konieczność podawania raltegrawiru z dwoma innymi aktywnymi produktami leczniczymi - patrz punkt 4.4.

Pacjenci dorośli wcześniej nieleczeni

W badaniu STARTMRK (wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i aktywnie leczoną grupą kontrolną) oceniano bezpieczeństwo stosowania i aktywność przeciwretrowirusową raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z efawirenzem w dawce 600 mg przed snem, w skojarzeniu z podawanymi razem emtrycyabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru, u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HIV o mianie RNA HIV powyżej 5000 kopii/ml. Randomizacja została rozwarstwiona w badaniu przesiewowym na podstawie miana RNA HIV ($\leq 50\,000$ kopii/ml oraz $> 50\,000$ kopii/ml), a także statusu zależnego od wirusa zapalenia wątroby typu B lub typu C (dodatni lub ujemny).

Dane demograficzne pacjentów (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa były porównywalne pomiędzy grupą przyjmującą raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i grupą otrzymującą efawirenz w dawce 600 mg przed snem.

Wyniki analiz danych z okresu 48 tygodni oraz 240 tygodni

W odniesieniu do głównego punktu końcowego skuteczności stosunek (%) pacjentów uzyskujących wynik badania RNA HIV < 50 kopii/ml w 48. tygodniu wyniósł 241/280 (86,1%) w grupie przyjmującej raltegrawir oraz 230/281 (81,9%) w grupie otrzymującej efawirenz. Różnica w wynikach leczenia (raltegrawir - efawirenz) wynosiła 4,2% (CI 95%: -1,9; 10,3) i wykazała, że raltegrawir jest nie gorszy od efawirenu (wartość p w odniesieniu do równoważności wynosi $< 0,001$). W 240. tygodniu różnica w wynikach leczenia (raltegrawir - efawirenz) wynosiła 9,5% (CI 95%: 1,7; 17,3). W Tabeli 3 przedstawiono wyniki leczenia uzyskane w 48. tygodniu oraz 240. tygodniu w badaniu STARTMRK u pacjentów otrzymujących raltegrawir w zalecanej dawce 400 mg dwa razy na dobę.

Tabela 3

Wyniki oceny skuteczności w 48. oraz 240. tygodniu

Badanie STARTMRK	48. tydzień		240. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)
Odsetek RNA HIV < 50 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV $> 100\,000$ kopii/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ kopii/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Liczba komórek CD4				
≤ 50 komórek/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 komórek/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtyp B wirusa	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtyp wirusa inny niż B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (CI 95%), komórki/mm³				
Wszyscy pacjenci [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV $> 100\,000$ kopii/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
$\leq 100\,000$ kopii/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Liczba komórek CD4				
≤ 50 komórek/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 komórek/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtyp B wirusa	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Podtyp wirusa inny niż B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

Badanie STARTMRK	48. tydzień		240. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)
Parametr				

† W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, od tej chwili przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie i 95-procentowe przedziały ufności (CI).

‡ W przypadku analizy według czynników prognostycznych niepowodzenia wirusologicznego przeniesiono procentowo <50 i 400 kopii/ml. W przypadku średniej liczby komórek CD4 wykorzystano analizę „carry forward” dla niepowodzenia wirusologicznego.

Uwagi: analiza oparta jest na wszystkich dostępnych danych.
Raltegrawir oraz efawirenz zastosowano w skojarzeniu ze schematem emtrycytabina i fumaranu dizoproksylu tenofoviru.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

IMPAACT P1066 to otwarte wieloośrodkowe badanie fazy I/II, oceniające profil farmakokinetyczny, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność raltegrawiru u dzieci zakażonych wirusem HIV. Do badania włączono 126 uprzednio leczonych dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat. Pacjentów pogrupowano według wieku; w pierwszej kolejności do badania włączano młodzież, a potem sukcesywnie młodsze dzieci. Pacjenci przyjmowali tabletki 400 mg (wiek od 6 do 18 lat) lub tabletki do rozgryzania i żucia (wiek od 2 do mniej niż 12 lat). Raltegrawir podawano w skojarzeniu z optymalnym, podstawowym zestawem leków (OBR, ang. optimized background regimen).

Początkowy etap ustalania dawki obejmował intensywną ocenę farmakokinetyczną. Wyboru dawki dokonano po osiągnięciu podobnej ekspozycji na raltegrawir w osoczu i podobnych stężeń minimalnych, jak u dorosłych, przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa krótkoterminowego. Po dokonaniu wyboru dawki, do badania włączono dodatkowych pacjentów w celu dokonania oceny bezpieczeństwa długoterminowego, tolerancji i skuteczności. Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegrawiru otrzymało 96 pacjentów (patrz punkt 4.2).

Tabela 4

Badanie IMPAACT P1066 — charakterystyka początkowa i dane dotyczące skuteczności po 24 i 48 tygodniach (wiek od 2 do 18 lat)

Parametr	Populacja przyjmująca dawkę ostateczną	
	N=96	
Dane demograficzne		
Wiek (lata), mediana [zakres]	13 [2 – 18]	
Płeć męska	49%	
Rasa		
Biała	34%	
Czarna	59%	
Charakterystyka początkowa		
HIV-1 RNA w osoczu (log ₁₀ kopii/ml), średnia [zakres]	4,3 [2,7 - 6]	
Liczba komórek CD4 (komórek/mm ³), mediana [zakres]	481 [0 – 2361]	
Odsetek CD4, mediana [zakres]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100 000 kopii/ml	8%	
stadium B lub C zakażenia HIV wg CDC	59%	
Wcześniejsze stosowanie ART wg klasy		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Odpowiedź na leczenie	24. tydzień	48. tydzień
Spadek RNA HIV ≥1 log ₁₀ względem wartości początkowej lub <400 kopii/ml	72%	79%
HIV RNA <50 kopii/ml	54%	57%
Średnie zwiększenie liczby komórek CD4 (%) od wartości początkowej	119 komórek/mm ³ (3,8%)	156 komórek/mm ³ (4,6%)

Niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat

Do badania IMPAACT P1066 włączono też niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat z zakażeniem HIV, które wcześniej poddawane były leczeniu przeciwretrowirusowemu w ramach zapobiegania przeniesieniu zakażenia HIV z matki na dziecko i (lub) skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu w ramach leczenia zakażenia HIV. Raltegrawir stosowany był w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej podawanej niezależnie od posiłków w skojarzeniu z optymalnym podstawowym zestawem leków, w tym lopinawirem z rytonawirem u dwóch trzecich pacjentów.

Tabela 5

Badanie IMPAACT P1066 — charakterystyka początkowa i dane dotyczące skuteczności po 24 i 48 tygodniach (wiek od 4 tygodni do mniej niż 2 lat)

Parametr	N=26	
Dane demograficzne		
Wiek (tygodnie), mediana [zakres]	28 [4 - 100]	
Płeć męska	65%	
Rasa		
Biała	8%	
Czarna	85%	
Charakterystyka początkowa		
HIV-1 RNA w osoczu (log ₁₀ kopii/ml), średnia [zakres]	5,7 [3,1 - 7]	
Liczba komórek CD4 (komórek/mm ³), mediana [zakres]	1 400 [131 – 3 648]	
Odsetek CD4, mediana [zakres]	18,6% [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNA >100 000 kopii/ml	69%	
Stadium B lub C zakażenia HIV wg CDC	23%	
Wcześniejsze stosowanie ART wg klasy		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Odpowiedź na leczenie	24. tydzień	48. tydzień
Spadek RNA HIV ≥1 log ₁₀ względem wartości początkowej		
lub <400 kopii/ml	91%	85%
HIV RNA <50 kopii/ml	43%	53%
Średnie zwiększenie liczby komórek CD4 (%) od wartości początkowej	500 komórek/mm ³ (7,5%)	492 komórek/mm ³ (7,8%)
Niepowodzenie wirusologiczne	24. tydzień	48. tydzień
Brak odpowiedzi	0	0
Nawrót wiremii	0	4
Liczba pacjentów z dostępnymi danymi na temat genotypu*	0	2

*) U jednego pacjenta stwierdzono mutację w pozycji 155.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań raltegrawiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Jak wykazano u zdrowych ochotników, którym podawano raltegrawir doustnie na czczo w dawce jednorazowej, raltegrawir wchłania się szybko, przy czym wartość $t_{\max}$ wynosi około 3 godziny po podaniu. Wartości AUC i $C_{\max}$ raltegrawiru zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 mg do 1600 mg. Wartość C_{12h} raltegrawiru zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 do 800 mg i zwiększa się trochę słabiej niż proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 mg do 1600 mg. Nie ustalono proporcjonalności tych parametrów do dawki u leczonych pacjentów.

Podczas dawkowania produktu leczniczego dwa razy na dobę, farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągany jest szybko, w ciągu około 2 dni od podania pierwszej dawki. W analizie AUC i $C_{\max}$ obserwowano nieznaczną kumulację produktu leczniczego lub jej brak, natomiast w przypadku C_{12h} stwierdzono oznaki niewielkiej kumulacji. Nie ustalono bezwzględnej biodostępności raltegrawiru.

Raltegrawir można podawać niezależnie od posiłków. W decydujących badaniach bezpieczeństwa stosowania i skuteczności raltegrawiru, prowadzonych u pacjentów zakażonych HIV produkt leczniczy podawano niezależnie od posiłków. Podawanie raltegrawiru w dawkach wielokrotnych po posiłkach o umiarkowanej zawartości tłuszczu nie wpływało na AUC raltegrawiru w stopniu znaczącym klinicznie, przy czym AUC zwiększyło się o 13% w stosunku do wartości oznaczanej na czczo. Wartość C_{12h} raltegrawiru była wyższa o 66%, a wartość $C_{\max}$ o 5% w przypadku podania produktu leczniczego po posiłku o umiarkowanej zawartości tłuszczu, w porównaniu z wartościami oznaczanymi na czczo. Podawanie raltegrawiru po posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu wiązało się z około dwukrotnym zwiększeniem AUC i $C_{\max}$ oraz z 4,1-krotnym zwiększeniem C_{12h} . Podawanie raltegrawiru po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu wiązało się ze zmniejszeniem AUC i $C_{\max}$ odpowiednio o 46% i 52%; wartość C_{12h} w zasadzie nie uległa zmianie. Wydaje się, że pokarm zwiększa zmienność parametrów farmakokinetycznych w porównaniu z wartościami oznaczanymi na czczo.

Ogólnie obserwowano znaczną zmienność parametrów farmakokinetycznych raltegrawiru. W przypadku C_{12h} w badaniach BENCHMRK 1 i 2 współczynnik zmienności (ang. coefficient of variation, CV) międzyosobniczej wyniósł 212%, a współczynnik zmienności wewnątrzosobniczej wyniósł 122%. Przyczyną takiej zmienności mogą być różnice wynikające z jednoczesnego podawania pokarmu oraz innych produktów leczniczych.

Dystrybucja

Raltegrawir w około 83% wiąże się z białkami osocza ludzkiego w zakresie stężeń od 2 do 10 μM . Raltegrawir łatwo przenika przez łożysko u szczurów, ale nie przenika w znacznym stopniu do mózgu.

W dwóch badaniach, przeprowadzonych u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 i przyjmujących raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę, raltegrawir był łatwo wykrywany w płynie mózgowo-rdzeniowym. W pierwszym badaniu ($n=18$) mediana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 5,8% (zakres od 1 do 53,5%) odpowiadającego mu stężenia w osoczu. W drugim badaniu ($n=16$) mediana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 3% (zakres od 1 do 61%) odpowiadającego mu stężenia w osoczu. Te wartości median są w przybliżeniu od 3 do 6-krotnie mniejsze od wartości wolnej frakcji raltegrawiru w osoczu.

Metabolizm i wydalanie

Pozorny końcowy okres półtrwania raltegrawiru wynosi około 9 godzin, przy czym za większą część AUC odpowiada krótsza faza α -okresu półtrwania (~1 godzina). Po podaniu doustnie dawki znakowanego radioaktywnie raltegrawiru, około 51 i 32% podanej dawki wydane było odpowiednio z kałem i moczem. W kale znajdował się tylko raltegrawir, który w większości przypuszczalnie pochodził z hydrolizy glukuronianu raltegrawiru wydzielanego do żółci, co obserwowano u zwierząt w badaniach przedklinicznych. W moczu wykryto dwa składniki – raltegrawir i glukuronian raltegrawiru, które stanowiły odpowiednio około 9 i 23% podanej dawki. We krwi krążącej znajdował się głównie raltegrawir, który stanowił około 70% całkowitej radioaktywności; pozostała radioaktywność w osoczu pochodziła z glukuronianu raltegrawiru. W badaniach z użyciem inhibitorów chemicznych wybiórczych w stosunku do izoform oraz UDP-glukuronylotransferaz (UGT) wykazujących ekspresję w cDNA stwierdzono, że UGT1A1 jest głównym enzymem warunkującym tworzenie się glukuronianu raltegrawiru. Tak więc dane wskazują na to, że raltegrawir u ludzi usuwany jest głównie w mechanizmie glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Polimorfizm UGT1A1

W porównaniu danych 30 osób z genotypem *28/*28 z danymi 27 osób z genotypem naturalnym („dzikim”), stosunek średnich geometrycznych (90% CI) AUC wyniósł 1,41 (0,96, 2,09), a stosunek średnich geometrycznych C_{12h} wyniósł 1,91 (1,43, 2,55). Nie jest konieczna modyfikacja dawki u osób ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1 z powodu polimorfizmu genetycznego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Na podstawie wyników badania porównującego różne postaci produktu leczniczego, przeprowadzonego z udziałem zdrowych dorosłych ochotników stwierdzono, że biodostępność po podaniu doustnym w przypadku tabletki do rozgryzania i żucia oraz w przypadku granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej jest większa od obserwowanej w przypadku tabletki 400 mg. W tym badaniu podanie tabletki do rozgryzania i żucia z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu spowodowało zmniejszenie AUC o średnio 6%, zmniejszenie C_{max} o 62% oraz zwiększenie C_{12h} o 188% w porównaniu do podania produktu leczniczego na czczo. Podawanie tabletki do rozgryzania i żucia z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie ma wpływu na farmakokinetykę raltegrawiru w stopniu istotnym klinicznie, zatem tabletki do rozgryzania i żucia mogą być podawane niezależnie od posiłków. Nie badano wpływu pokarmu w przypadku stosowania granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabela 6 przedstawia parametry farmakokinetyczne dla tabletki 400 mg, tabletki do rozgryzania i żucia oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w zależności od masy ciała.

Tabela 6

Parametry farmakokinetyczne raltegrawiru po podaniu dawek wymienionych w punkcie 4.2 — badanie IMPAACT P1066

Masa ciała	Postać	Dawka	N*	Średnia geometryczna (%CV) [†] AUC _{0-12h} (μM•h)	Średnia geometryczna (%CV) [†] C _{12h} (nM)
≥25 kg	Tabletka powlekana	400 mg dwa razy na dobę	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tabletka do rozgryzania i żucia	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz tabela dawkowania dotycząca tabletek do rozgryzania i żucia	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 do mniej niż 25 kg	Tabletka do rozgryzania i żucia	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz tabela dawkowania dotycząca tabletek do rozgryzania i żucia	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 do mniej niż 20 kg	Zawiesina doustna	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz tabela dawkowania dotycząca granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej	19	24,5 (43%)	113 (69%)
* Liczba pacjentów, u których przeprowadzono intensywną ocenę farmakokinetyczną (PK) po podaniu ostatecznej zalecanej dawki.					
† Geometryczny współczynnik zmienności.					

Nie ustalono farmakokinetyki raltegrawiru u niemowląt w wieku poniżej 4 tygodni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu wieku na farmakokinetykę raltegrawiru w badanym zakresie (19 do 84 lat, z kilkoma pacjentami w wieku powyżej 65 lat).

Płeć, rasa i BMI

Nie stwierdzono u dorosłych żadnych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki zależnych od płci, rasy czy wskaźnika masy ciała (ang. body mass index, BMI).

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy produktu leczniczego w postaci niezmienionej stanowi drugorzędną drogę eliminacji. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki u dorosłych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i u osób zdrowych (patrz punkt 4.2). Ze względu na to, że nie wiadomo w jakim stopniu raltegrawir jest eliminowany w wyniku dializ, należy unikać podawania produktu leczniczego przed sesją dializoterapii.

Zaburzenia czynności wątroby

Raltegrawir eliminowany jest głównie w procesie glukuronidacji w wątrobie. Nie stwierdzono u dorosłych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby i u osób zdrowych. Nie badano wpływu ciężkiej niewydolności wątroby na farmakokinetykę raltegrawiru (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono niekliniczne badania toksykologiczne raltegrawiru, w tym także konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksyczności rozwojowej i toksyczności u młodych u myszy, szczurów, psów i królików. Działania występujące po narażeniu przekraczającym w stopniu wystarczającym narażenie obserwowane w warunkach klinicznych wskazują na brak szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Mutagenność

W testach mutagenazy bakteryjnej (Ames) *in vitro*, w analizie *in vitro* fragmentacji DNA przez wymywanie przez filtr zasadowy ani w badaniach aberracji chromosomowej w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono oznak mutagenności czy genotoksyczności.

Rakotwórczość

Badanie rakotwórczości raltegrawiru u myszy nie wykazało potencjału rakotwórczego. Podczas podawania w najwyższej dawce, wynoszącej 400 mg/kg mc./dobę u samic i 250 mg/kg mc./dobę u samców, stopień narażenia organizmu na działanie leku był zbliżony do obserwowanego podczas podawania dawki klinicznej wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę. U szczurów stwierdzono występowanie nowotworowych zmian litych (rak płaskonabłonkowy) nosa lub nosogardzieli podczas podawania leku w dawce wynoszącej 300 i 600 mg/kg mc./dobę samicom i 300 mg/kg mc./dobę samcom. Te zmiany nowotworowe mogły być rezultatem miejscowej depozycji produktu leczniczego i (lub) wskutek jego wdychania, na błonach śluzowych nosa lub nosogardzieli, a następnie przewlekłego podrażnienia i stanu zapalnego, występujących podczas podawania produktu do jamy ustnej szczurów przez zgłębnik; prawdopodobnie zjawisko to ma ograniczone znaczenie kliniczne, biorąc pod uwagę sposób podawania produktu leczniczego przewidziany u ludzi. Po podaniu dawki NOAEL stopień narażenia na działanie produktu leczniczego był podobny, jak podczas podawania dawki klinicznej wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę. Wyniki standardowych badań genotoksyczności, oceniających działanie mutagenne i klastogenne, były ujemne.

Toksyczność rozwojowa

W badaniach toksyczności rozwojowej u szczurów i królików, raltegrawir nie wykazywał działań teratogennych. U noworodków samic szczurów, u których określone na podstawie wartości AUC_{0-24 h}

narażenie na raltegrawir około 4,4-krotnie przekraczało narażenie występujące u ludzi, przyjmujących produkt leczniczy w dawce 400 mg 2 razy na dobę, obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania dodatkowych żeber. Nie stwierdzono toksyczności rozwojowej w przypadku narażenia 3,4-krotnie przekraczającego narażenie występujące u ludzi, przyjmujących produkt leczniczy w dawce 400 mg 2 razy na dobę, określone na podstawie wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$ (patrz punkt 4.6). Nie obserwowano podobnych wyników w badaniach na królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Laktoza jednowodna
- Wapnia wodorofosforan bezwodny
- Hypromeloza 2208
- Poloksamer 407
- Sodu fumaran stearylowy
- Magnezu stearynian

Otoczka

- Alkohol poliwinylowy
- Tytanu dwutlenek
- Glikol polietylenowy 3350
- Talk
- Żelaza tlenek czerwony
- Żelaza tlenek czarny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu, zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Dostępne są dwie wielkości opakowań: 1 butelka po 60 tabletek i 3 butelki po 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 maja 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ISENTRESS 600 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka o mocy 600 mg zawiera 5,72 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółta, owalna tabletka, o wymiarach 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, oznakowana logo Merck i "242" po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ISENTRESS 600 mg tabletki powlekane jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg (patrz punkty 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

ISENTRESS należy stosować w skojarzeniu z innymi aktywnymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (ang. anti-retroviral therapies, ART) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dorośli oraz dzieci i młodzież

U dorosłych oraz dzieci i młodzieży (o masie ciała co najmniej 40 kg) zalecana dawka wynosi 1200 mg (dwie tabletki 600 mg) raz na dobę, dla pacjentów wcześniej nieleczonych lub pacjentów, u których uzyskano supresję wirusologiczną podczas wcześniejszego stosowania produktu leczniczego ISENTRESS w postaci tabletek 400 mg podawanych dwa razy na dobę.

Inne dostępne postacie farmaceutyczne i moce produktu

Produkt leczniczy ISENTRESS jest dostępny również w postaci tabletek o mocy 400 mg przeznaczonych do stosowania dwa razy na dobę u zakażonych HIV dorosłych pacjentów lub dzieci i młodzieży o masie ciała wynoszącej co najmniej 25 kg. Tabletek o mocy 400 mg nie należy stosować w celu podania dawki 1200 mg w schemacie raz na dobę (należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej 400 mg).

Produkt leczniczy ISENTRESS jest dostępny również w postaci tabletek do rozgryzania i żucia przeznaczonych do stosowania u dzieci o masie ciała co najmniej 11 kg oraz w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej przeznaczonego do stosowania u niemowląt i małych dzieci w wieku

od 4 tygodni i o masie ciała co najmniej 3 kg, lecz mniej niż 20 kg. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat dawkowania należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej tabletek do rozgryzania i żucia oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Maksymalna dawka produktu w postaci tabletek do rozgryzania i żucia wynosi 300 mg dwa razy na dobę. Tabletek o mocy 400 mg lub tabletek o mocy 600 mg nie należy zastępować tabletkami do rozgryzania i żucia ani granulatem do sporządzania zawiesiny doustnej, ponieważ postacie mają różne profile farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tabletek do rozgryzania i żucia oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) i u osób dorosłych zakażonych HIV.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące stosowania raltegraviru u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego ISENTRESS w tej populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegraviru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego ISENTRESS u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegraviru u niemowląt w wieku poniżej 4 tygodni. Dane nie są dostępne.

Produktu leczniczego ISENTRESS 600 mg tabletki powlekane nie należy stosować u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy ISENTRESS 600 mg tabletki można podawać niezależnie od posiłków w dawce 1200 mg raz na dobę.

Tabletek nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić ze względu na przewidywane zmiany w profilu farmakokinetycznym.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Pacjentom należy wyjaśnić, że aktualnie leczenie przeciwtretowirusowe nie powoduje całkowitego wyleczenia zakażenia HIV, nie dowiedziono także, że zapobiega przeniesieniu HIV na inne osoby przez kontakt z krwią. Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą leczenia przeciwtretowirusowego znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Raltegrawir ma stosunkowo niską barierę genetyczną oporności. Z tego względu, kiedy to tylko możliwe, raltegrawir należy podawać w skojarzeniu z dwoma innymi aktywnymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, aby zminimalizować prawdopodobieństwo niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności (patrz punkt 5.1).

Dane z badań klinicznych dotyczące stosowania raltegrawiru u pacjentów wcześniej nieleczonych ograniczone są do leczenia skojarzonego z zastosowaniem dwóch nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI) (emtrycytabiny oraz fumaranu dizoproksylu tenofowiru).

Depresja

Zgłaszano przypadki depresji, w tym myśli i zachowań samobójczych, zwłaszcza u pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, częstość występowania nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego jest większa. Pacjentów tych należy monitorować zgodnie z zasadami standardowej praktyki medycznej. Jeśli u tych pacjentów pojawią się objawy nasilenia choroby wątroby, należy rozważyć przerwę w leczeniu lub całkowite odstawienie leków.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, ryzyko wystąpienia ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych dotyczących wątroby jest zwiększone.

Martwica kości

Zgłaszano przypadki rozwoju martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV i (lub) długotrwale stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, chociaż uważa się, że etiologia schorzenia jest wieloczynnikowa (obejmuje stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie upośledzenie odporności i wyższe wartości wskaźnika masy ciała). Należy zalecić pacjentom, aby zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia bólu stawów, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem immunologicznym w chwili rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART), może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne, powodująca ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Reakcje takie obserwowano zwykle w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (patogen znany wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszelkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i w razie konieczności zastosowania odpowiedniego leczenia.

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

Atazanawir

Jednoczesne podawanie raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę z atazanawirem powodowało zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu; z tego względu jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Typranawir/rytonawir

Jednoczesne podawanie raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę z typranawirem/rytonawirem może powodować zmniejszenie minimalnych stężeń raltegrawiru w osoczu; z tego względu jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku

Jednoczesne podawanie raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi węglan wapnia oraz glin i (lub) magnez, prowadziło do zmniejszenia stężeń raltegrawiru w osoczu; z tego względu jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Silne induktory enzymów biorących udział w metabolizmie leków

Nie badano silnych induktorów enzymów biorących udział w metabolizmie leków (np. ryfampicyna) podawanych z raltegrawirem w dawce 1200 mg raz na dobę, jednak może to powodować zmniejszenie minimalnych stężeń raltegrawiru w osoczu; z tego względu jednoczesne stosowanie z raltegrawirem w dawce 1200 mg raz na dobę nie jest zalecane.

Miopatia i rabdomioliza

Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania raltegrawiru u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii lub rabdomiolizy, lub u których istnieją czynniki predysponujące do ich wystąpienia, w tym przyjmowanie innych produktów leczniczych związanych z występowaniem tego rodzaju zaburzeń (patrz punkt 4.8).

Ciężkie reakcje skórne i reakcje nadwrażliwości

Ciężkie, mogące zagrażać życiu oraz śmiertelne reakcje skórne opisywano w większości przypadków u pacjentów przyjmujących raltegrawir jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których działanie wiąże się z tego typu reakcjami. Były to m.in. zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Zgłaszano także występowanie reakcji nadwrażliwości, charakteryzujących się wysypką, objawami ogólnoustrojowymi i niekiedy zaburzeniami czynności narządów, m.in. niewydolnością wątroby. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich reakcji skórnych lub reakcji nadwrażliwości (w tym m.in. ciężka wysypka lub wysypka z gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, zapalenie wątroby, eozynofilia, obrzęk naczynioruchowy), należy natychmiast przerwać stosowanie raltegrawiru oraz innych produktów leczniczych mogących wywoływać takie reakcje. Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz wątrobowych i rozpocząć stosowne leczenie. Jeśli po pojawieniu się ciężkiej wysypki opóźni się przerwanie stosowania raltegrawiru oraz innych produktów leczniczych mogących wywoływać takie reakcje, może wystąpić reakcja zagrażająca życiu.

Wysypka

U wcześniej leczonych pacjentów, którym podawano zestawy produktów leczniczych zawierające raltegrawir i darunawir, wysypka występowała częściej niż u pacjentów otrzymujących raltegrawir bez darunawiru lub darunawir bez raltegrawiru (patrz punkt 4.8).

Laktoza

ISENTRESS tabletki powlekane zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że raltegrawir nie jest substratem enzymów cytochromu P450 (CYP), nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 czy CYP3A, nie hamuje UDP-glukuronylotransferaz (ang. UDP glucuronosyltransferases, UGTs) 1A1 i 2B7, nie indukuje CYP3A4, ani nie hamuje procesów transportu, w których pośredniczy glikoproteina P. Na podstawie tych danych można stwierdzić, że wpływ raltegrawiru na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami tych enzymów lub glikoproteiny P jest mało prawdopodobny.

W oparciu o wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* ustalono, że raltegrawir eliminowany jest głównie w wyniku metabolicznej reakcji glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Obserwowano znaczną zmienność między- i wewnątrzsobniczą farmakokinetyki raltegrawiru.

Wpływ raltegrawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W badaniach dotyczących interakcji leków przeprowadzonych z zastosowaniem raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę, raltegrawir nie wywierał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę etrawiryny, marawiroku, fumaranu dizoproksylu tenofowiru, hormonalnych środków antykoncepcyjnych, metadonu, midazolamu lub boceprewiru. Te obserwacje można rozszerzyć na raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę i w przypadku tych substancji nie jest konieczna modyfikacja dawki.

W niektórych badaniach jednoczesne podawanie raltegrawiru w postaci tabletek 400 mg dwa razy na dobę z darunawirem powodowało nieznaczne, ale niemające znaczenia klinicznego zmniejszenie stężenia darunawiru w osoczu. Na podstawie wielkości wpływu obserwowanego w przypadku raltegrawiru w postaci tabletek 400 mg dwa razy na dobę, oczekuje się, że wpływ raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę na stężenie darunawiru w osoczu prawdopodobnie nie będzie mieć znaczenia klinicznego.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę raltegrawiru

Induktory enzymów biorących udział w metabolizmie leków

Wpływ produktów leczniczych będących silnymi induktorami UGT1A1, takich jak ryfampicyna na raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę nie jest znany, jednak na podstawie zmniejszenia stężeń minimalnych obserwowanego podczas stosowania raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę, jest prawdopodobne, że jednoczesne podawanie spowoduje zmniejszenie minimalnych stężeń raltegrawiru; z tego względu jednoczesne podawanie z raltegrawirem w dawce 1200 mg raz na dobę nie jest zalecane. Wpływ innych silnych induktorów enzymów biorących udział w metabolizmie leków, takich jak fenytoina i fenobarbital, na UGT1A1 jest nieznany; z tego względu jednoczesne stosowanie z raltegrawirem w dawce 1200 mg raz na dobę nie jest zalecane. W badaniach interakcji leków, efawirenz nie wywierał znaczącego klinicznego wpływu na farmakokinetykę raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę; z tego względu inne, słabsze induktory (np. efawirenz, newirapina, ryfabutyna, glikokortykosteroidy, ziele dziurawca, pioglitazon) mogą być podawane z zalecaną dawką raltegrawiru.

Inhibitory UGT1A1

Jednoczesne podawanie atazanawiru z raltegrawirem w dawce 1200 mg raz na dobę znacząco zwiększało stężenia raltegrawiru w osoczu; z tego względu jednoczesne podawanie raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę z atazanawirem nie jest zalecane.

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku

Jednoczesne podawanie raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez oraz węglan wapnia prawdopodobnie prowadzi do znaczącego klinicznie zmniejszenia stężeń minimalnych raltegrawiru w osoczu. Na podstawie tych obserwacji nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków zobojętniających kwas solny w żołądku, zawierających glin i (lub) magnez oraz węglan wapnia z raltegrawirem w dawce 1200 mg raz na dobę.

Leki powodujące podwyższenie pH soku żołądkowego

Analiza farmakokinetyki populacyjnej badania ONCEMRK (protokół 292) wykazała, że jednoczesne podawanie raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę z inhibitorami pompy protonowej (PPI) lub lekami blokującymi receptory H_2 , nie powodowało statystycznie znaczących zmian w farmakokinetyce raltegrawiru. Zarówno przy braku, jak i w obecności leków modyfikujących pH soku żołądkowego, otrzymywano porównywalne wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Na podstawie tych danych można jednocześnie stosować inhibitory pompy protonowej i leki blokujące receptory H_2 z raltegrawirem w dawce 1200 mg raz na dobę.

Uwagi dodatkowe

Nie prowadzono badań mających ocenić interakcje lekowe raltegrawiru w dawce 1200 mg (2 x 600 mg) raz na dobę z rytonawirem, typranawirem/rytonawirem, boceprewirem lub etrawiryną. Podczas gdy wielkość zmiany ekspozycji na raltegrawir po podaniu raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę spowodowanej przez rytonawir, boceprewir lub etrawirynę była niewielka, wpływ typranawiru/rytonawiru był większy ($GMR C_{trough}=0,45$, $GMR AUC=0,76$). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę z typranawirem/rytonawirem.

Wcześniejsze badania dotyczące stosowania raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę wykazały, że jednoczesne stosowanie fumaranu dizoproksylu tenofowiru (składnika produktu złożonego zawierającego emtrycytabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru) powodowało zwiększenie ekspozycji na raltegrawir. Wykazano, że emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru zwiększają biodostępność raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę o 12%, jednak ten wpływ nie ma znaczenia klinicznego. Z tego względu dopuszczalne jest jednoczesne podawanie emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru z raltegrawirem w dawce 1200 mg raz na dobę.

Wszystkie badania interakcji przeprowadzono z udziałem pacjentów dorosłych. Obszerne badania dotyczące interakcji przeprowadzono z zastosowaniem raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę, a dla raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę przeprowadzona została ograniczona liczba badań.

Dane ze wszystkich dostępnych badań dotyczących interakcji wraz z zaleceniami dotyczącymi jednoczesnego stosowania zostały przedstawione w Tabeli 1

Tabela 1
Dane dotyczące interakcji farmakokinetycznych

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PRZECIWRETROWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE		
<i>Inhibitory proteazy (PI)</i>		
atazanawir, rytonawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 41% raltegrawir C_{12h} ↑ 77% raltegrawir C_{max} ↑ 24% (hamowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
atazanawir (raltegrawir 1200 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↑ 67% raltegrawir C _{12 h} ↑ 26% raltegrawir C _{max} ↑ 16% (hamowanie UGT1A1)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru (1200 mg raz na dobę).
typranawir, rytonawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 24% raltegrawir C _{12 h} ↓ 55% raltegrawir C _{max} ↓ 18% (indukowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę).
	Ekstrapolacja z badania dotyczącego dawki 400 mg dwa razy na dobę	Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru (1200 mg raz na dobę).
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
efawirenz (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 36% raltegrawir C _{12 h} ↓ 21% raltegrawir C _{max} ↓ 36% (indukowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę i 1200 mg raz na dobę).
efawirenz (raltegrawir 1200 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 14% raltegrawir C _{24 h} ↓ 6% raltegrawir C _{max} ↓ 9% (indukowanie UGT1A1)	
etrawiryna (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 10% raltegrawir C _{12 h} ↓ 34% raltegrawir C _{max} ↓ 11% (indukowanie UGT1A1) etrawiryna AUC ↑ 10% etrawiryna C _{12 h} ↑ 17% etrawiryna C _{max} ↑ 4%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę i 1200 mg raz na dobę) ani etrawiryny.
<i>Nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</i>		
fumaran dizoproksylu tenofowiru (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 49% raltegrawir C _{12 h} ↑ 3% raltegrawir C _{max} ↑ 64% (mechanizm interakcji nieznany) tenofowir AUC ↓ 10% tenofowir C _{24 h} ↓ 13% tenofowir C _{max} ↓ 23%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę i 1200 mg raz na dobę) ani fumaranu dizoproksylu tenofowiru.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
emtrycytabina i fumaran dizoproksylu tenofowiru (raltegrawir 1200 mg (2 x 600 mg) raz na dobę)	Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wpływ emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru na farmakokinetykę raltegrawiru był minimalny (12% zwiększenie względnej biodostępności) i nie miał znaczenia statystycznego ani klinicznego. (Mechanizm interakcji nieznany)	
<i>Inhibitory CCR5</i>		
marawirok (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 37% raltegrawir C _{12h} ↓ 28% raltegrawir C _{max} ↓ 33% (mechanizm interakcji nieznany) marawirok AUC ↓ 14% marawirok C _{12h} ↓ 10% marawirok C _{max} ↓ 21%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę i 1200 mg raz na dobę) ani marawiroku.
PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C		
<i>NS3/4A inhibitory proteazy (PI)</i>		
boceprewir (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↑ 4% raltegrawir C _{12h} ↓ 25% raltegrawir C _{max} ↑ 11% (mechanizm interakcji nieznany)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę i 1200 mg raz na dobę) ani boceprewiru.
LEKI PRZECIWBAKTERYJNE		
<i>Leki przeciwprątkowe</i>		
ryfampicyna (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 40% raltegrawir C _{12h} ↓ 61% raltegrawir C _{max} ↓ 38% (indukowanie UGT1A1)	Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężenia raltegrawiru w osoczu. Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego stosowania z ryfampicyną, można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę).
	Ekstrapolacja z badania dotyczącego dawki 400 mg dwa razy na dobę	Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru (1200 mg raz na dobę).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI USPOKAJAJĄCE		
midazolam (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę i 1200 mg raz na dobę) ani midazolamu. Wyniki te wskazują na to, że raltegrawir nie jest ani induktorem, ani inhibitorem CYP3A4, a zatem można się spodziewać, że nie wpływa na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami CYP3A4.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS SOLNY W ŻOŁĄDKU, ZAWIERAJĄCE KATIONY METALI		
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający wodorotlenki glinu i magnezu (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 49% raltegrawir $C_{12\text{ h}}$ ↓ 63% raltegrawir C_{max} ↓ 44% <u>2 godziny przed raltegrawirem</u> raltegrawir AUC ↓ 51% raltegrawir $C_{12\text{ h}}$ ↓ 56% raltegrawir C_{max} ↓ 51% <u>2 godziny po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 30% raltegrawir $C_{12\text{ h}}$ ↓ 57% raltegrawir C_{max} ↓ 24% <u>6 godzin przed raltegrawirem</u> raltegrawir AUC ↓ 13% raltegrawir $C_{12\text{ h}}$ ↓ 50% raltegrawir C_{max} ↓ 10% <u>6 godzin po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 11% raltegrawir $C_{12\text{ h}}$ ↓ 49% raltegrawir C_{max} ↓ 10% (chelatacja kationów metali)	Leki zobojętniające kwas solny w żołądku, zawierające glin i magnez zmniejszają stężenia raltegrawiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę i 1200 mg raz na dobę) z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez.
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający wodorotlenki glinu i magnezu (raltegrawir 1200 mg dawka pojedyncza)	<u>12 godzin po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 14% raltegrawir $C_{24\text{ h}}$ ↓ 58% raltegrawir C_{max} ↓ 14% (chelatacja kationów metali)	
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający węglan wapnia (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 55% raltegrawir $C_{12\text{ h}}$ ↓ 32% raltegrawir C_{max} ↓ 52% (chelatacja kationów metali)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę).
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający węglan wapnia (raltegrawir 1200 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 72% raltegrawir $C_{24\text{ h}}$ ↓ 48% raltegrawir C_{max} ↓ 74% <u>12 godzin po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 10% raltegrawir $C_{24\text{ h}}$ ↓ 57% raltegrawir C_{max} ↓ 2% (chelatacja jonów metali)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru (1200 mg raz na dobę).
LEKI BLOKUJĄCE RECEPTORY H2 I INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
omeprazol (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 37% raltegrawir $C_{12\text{ h}}$ ↑ 24% raltegrawir C_{max} ↑ 51% (zwiększona rozpuszczalność)	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
famotydyna (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 44% raltegrawir C _{12 h} ↑ 6% raltegrawir C _{max} ↑ 60% (zwiększona rozpuszczalność)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę i 1200 mg raz na dobę).
leki modyfikujące pH soku żołądkowego: inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol), leki blokujące receptory H ₂ (np. famotydyna, ranitydyna, cymetydyna) (raltegrawir 1200 mg)	Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała minimalny wpływ leków modyfikujących pH soku żołądkowego na farmakokinetykę raltegrawiru (8,8% zmniejszenie biodostępności względnej), nie miał on znaczenia statystycznego ani klinicznego. (zwiększona rozpuszczalność)	
HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
etynyloestradiol norelgestromina (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	etynyloestradiol AUC ↓ 2% etynyloestradiol C _{max} ↑ 6% norelgestromina AUC ↑ 14% norelgestromina C _{max} ↑ 29%	Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę i 1200 mg raz na dobę) ani hormonalnych środków antykoncepcyjnych (zawierających pochodne estrogeny i (lub) progesteronu).
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
metadon (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru (400 mg dwa razy na dobę i 1200 mg raz na dobę) ani metadonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały jego szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Rejestr przypadków stosowania przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w ciąży

W celu monitorowania wpływu na matkę i dziecko w przypadku nieumyślnego zastosowania raltegrawiru w okresie ciąży, stworzono Rejestr przypadków stosowania przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w ciąży. Zachęca się lekarzy do wpisywania pacjentek do tego rejestru.

Podejmując decyzję o zastosowaniu przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszeniu ryzyka przeniesienia HIV na noworodka, jako zasadę przy ocenie bezpieczeństwa dla płodu, należy brać pod uwagę zarówno dane uzyskane w badaniach na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy raltegrawir/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie raltegrawiru/metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Raltegrawir nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Zgodnie z ogólną zasadą zaleca się, aby matki zakażone HIV nie karmiły dzieci piersią, w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców i samic szczurów po podaniu dawek do 600 mg/kg mc. na dobę, które powodują 3-krotnie większą ekspozycję na produkt leczniczy w porównaniu do ekspozycji u ludzi, uzyskiwanej po podaniu zalecanych dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania schematów leczenia zawierających raltegrawir u pewnej liczby pacjentów zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Zawroty głowy mogą u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa raltegrawiru określono w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy III z udziałem leczonych wcześniej dorosłych pacjentów oraz dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy III z udziałem dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych. W profilu bezpieczeństwa raltegrawiru uwzględniono również dane pochodzące z badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dane ze zgłoszeń spontanicznych.

W dwóch badaniach klinicznych z udziałem leczonych wcześniej pacjentów, u 462 pacjentów stosowano zalecaną dawkę, wynoszącą 400 mg dwa razy na dobę, w skojarzeniu z optymalną terapią podstawową (OBT), a 237 pacjentom podawano placebo w skojarzeniu z OBT. Podczas leczenia stosowano metodę podwójnie ślepej próby; obserwacja ogółem obejmowała 708 pacjentolat w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 244 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo.

W jednym badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów, zastosowano zalecaną dawkę wynoszącą 400 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ustaloną dawką 200 mg emtrycytabiny i 245 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru u 281 pacjentów, w porównaniu do 282 pacjentów przyjmujących (przed snem) dawkę 600 mg efawirenu (EFV) w skojarzeniu z podanymi razem emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru. W trakcie leczenia z podwójnie ślepą próbą całkowity okres obserwacji wynosił 1104 pacjentolat w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i 1036 pacjentolat w grupie otrzymującej efawirenu w dawce 600 mg przed snem. W drugim badaniu oceniano raltegrawir u 797 nieleczonych wcześniej pacjentów zakażonych wirusem HIV-1; porównywano 531 pacjentów otrzymujących raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę z 266 pacjentami otrzymującymi raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę, w każdej grupie podawano jednocześnie emtrycytabiną i fumaran dizoproksylu tenofowiru. Całkowity okres obserwacji wynosił 515,6 pacjentolat w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę i 257,7 pacjentolat w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę.

Najczęściej zgłaszanymi w czasie leczenia działaniami niepożądanymi występującymi u 5% pacjentów lub częściej były ból głowy, nudności i ból brzucha. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zespół reaktywacji immunologicznej i ciężka wysypka. Po wprowadzeniu do obrotu raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę niezbyt często zgłaszano ciężkie działanie niepożądane, jakim jest rabdomioliza.

W łącznej analizie dotyczącej wcześniej leczonych pacjentów, wskaźnik przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wyniósł 3,9% wśród pacjentów otrzymujących raltegrawir i OBT oraz 4,6% wśród pacjentów otrzymujących placebo i OBT. Odsetek nieleczonych wcześniej pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wynosił 5,0% u pacjentów przyjmujących raltegrawir z emtrycyabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru oraz 10,0% u pacjentów przyjmujących efawirenz, emtrycyabinę i fumaran dizoproksylu tenofowiru.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono, według klasyfikacji układów i narządów, działania niepożądane uznane przez badaczy za związane ze stosowaniem raltegrawiru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową), jak również działania niepożądane określone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstości występowania określono jako: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	opryszczka narządów płciowych, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka, zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, grypa, ropień węzła chłonnego, mięczak zakaźny, zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	niedokrwistość, niedokrwistość z niedoboru żelaza, ból węzłów chłonnych, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zespół reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość na produkt leczniczy, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	zmniejszone łaknienie
	Niezbyt często	wyniszczenie, cukrzyca, dyslipidemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hiperlipidemia, żarłoczność, zwiększone łaknienie, nadmierne pragnienie, zaburzenia tkanki tłuszczowej
Zaburzenia psychiczne	Często	niezwykłe sny, bezsenność, koszmary nocne, nietypowe zachowanie, depresja
	Niezbyt często	zaburzenia umysłowe, próby samobójcze, niepokój, stany splątania, obniżony nastrój, ciężka depresja, bezsenność śródnocna, zmiany nastroju, napad paniki, zaburzenia snu, myśli samobójcze, zachowania samobójcze (szczególnie u pacjentów z występującymi wcześniej chorobami psychicznymi)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwwretrowirusową)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy, ból głowy, nadpobudliwość psychoruchowa
	Niezbyt często	niepamięć, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, zaburzenia uwagi, zawroty głowy podczas zmiany pozycji ciała, zaburzenie smaku, nadmierna senność, niedoczulica, letarg, zaburzenia pamięci, migrena, neuropatia obwodowa, parestezje, senność, napięciowy ból głowy, drżenie, niska jakość snu
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Niezbyt często	szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kołatanie serca, bradykardia zatokowa, dodatkowe skurcze komorowe
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	dysfonia, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	rozdęcie brzucha, ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, niestrawność
	Niezbyt często	zapalenie żołądka, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, tkliwość uciskowa brzucha, dyskomfort w okolicy odbytniczo-odbytowej, zaparcia, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w nadbrzuszu, nadżerkowe zapalenie dwunastnicy, odbijanie się, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, bolesne połykanie, ostre zapalenie trzustki, wrzód żołądka, krwawienie z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	trądzik, łysienie, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, wychudzenie twarzy, nadmierne pocenie się, lipoatrofia, nabyta lipodystrofia, przerost tkanki tłuszczowej, poty nocne, świerzbieżka, świąd, świąd uogólniony, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne, pokrzywka, skóra pergaminowata, zespół Stevensa-Johnsona, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	ból stawów, zapalenie stawów, ból pleców, ból w boku, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni, ból szyi, osteopenia, ból kończyn, zapalenie ścięgna, rhabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	niewydolność nerek, zapalenie nerek, kamica nerkowa, moczenie nocne, torbiel nerki, zaburzenia czynności nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia, objawy menopauzalne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	zmęczenie, osłabienie, gorączka dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, obrzęk twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, uczucie zdenerwowania, złe samopoczucie, guzek podżuchwowy, obrzęki obwodowe, ból
Badania diagnostyczne	Często Niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, atypowe limfocyty, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy trzustkowej we krwi zmniejszenie całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo, występowanie glukozy w moczu, zwiększenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, zmniejszenie liczby płytek krwi, występowanie czerwonych krwinek w moczu, zwiększenie obwodu w talii, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie liczby białych krwinek
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe przedawkowanie

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę wśród wcześniej leczonych pacjentów oraz pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy rozpoczęli terapię raltegrawirem w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, zgłoszono występowanie nowotworów

złośliwych. Rodzaje i częstość występowania określonych nowotworów były takie same, jak spodziewane w populacji osób z ciężkim upośledzeniem odporności. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego odnotowane w tych badaniach, było zbliżone w grupach otrzymujących raltegrawir i w grupach otrzymujących porównawcze produkty lecznicze.

U osób leczonych raltegrawirem obserwowano w badaniach laboratoryjnych nieprawidłowe wyniki oznaczeń aktywności kinazy kreatynowej stopnia 2-4. Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii lub rabdomiolizy, lub u których istnieją czynniki predysponujące do ich wystąpienia, w tym przyjmowanie innych produktów leczniczych związanych z występowaniem tego rodzaju zaburzeń (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z ogólnie uznanymi czynnikami ryzyka, w zaawansowanym stadium zakażenia HIV lub długotrwale stosujących skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość ich występowania nie jest znana (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na patogeny oportunistyczne niewywołujące dotychczas żadnych lub tylko śladowe objawy. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

W przypadku każdego z poniższych klinicznych działań niepożądanych stwierdzono co najmniej jedno wystąpienie o przebiegu ciężkim: opryszczka narządów płciowych, niedokrwistość, zespół reaktywacji immunologicznej, depresja, zaburzenia umysłowe, próby samobójcze, zapalenie żołądka, zapalenie wątroby, niewydolność nerek, przypadkowe przedawkowanie.

W badaniach klinicznych, prowadzonych u pacjentów wcześniej leczonych, w grupie otrzymującej raltegrawir i darunawir częściej obserwowano wysypkę, niezależnie od przyczyny, niż u pacjentów leczonych raltegrawirem bez darunawiru lub darunawirem bez raltegrawiru. Wysypki, które zostały uznane przez badacza za związane z podawanymi lekami, występowały jednak z podobną częstością. Częstość występowania wysypki z dowolnej przyczyny, skorygowana z uwzględnieniem ekspozycji, wyniosła odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjentolat (ang. PYR, patient-years). W przypadku wysypki związanej z lekiem, wartości wyniosły odpowiednio 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 PYR. Wysypki obserwowane w badaniach klinicznych miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

Do badań fazy III raltegrawiru mogli przystąpić pacjenci ze współistniejącym przewlekłym (lecz nie ostrym) aktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, pod warunkiem, że wyniki testów czynności wątroby na początku badania nie przekraczały 5-krotnie górnej granicy wartości prawidłowych. W badaniach z udziałem pacjentów wcześniej leczonych BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 (protokół 018 i protokół 019) u 16% wszystkich pacjentów (114/699) występowało zakażenie współistniejące; w badaniach pacjentów wcześniej nieleczonych STARTMRK (protokół 021) i ONCEMRK (protokół 292) u odpowiednio 6% (34/563) i 2,9% (23/797) pacjentów występowało zakażenie współistniejące. Na ogół profil bezpieczeństwa stosowania raltegrawiru u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów bez współistniejących zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, jednakże częstość nieprawidłowości w wynikach testów AspAT i AlAT była nieco wyższa w podgrupie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, dla obu grup badanych.

W 96. tygodniu, u pacjentów wcześniej leczonych, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych co najmniej 2. stopnia w postaci podwyższenia aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do wartości początkowych stwierdzono odpowiednio u 29%, 34% i 13%

pacjentów ze współistniejącymi zakażeniami, leczonych raltegravirem oraz odpowiednio u 11%, 10% i 9% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegravir. W 240. tygodniu, u pacjentów wcześniej nieleczonych nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych co najmniej 2. stopnia, w postaci podwyższenia aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do wartości początkowych stwierdzono odpowiednio u 22%, 44% i 17% pacjentów ze współistniejącymi zakażeniami, leczonych raltegravirem oraz odpowiednio u 13%, 13% i 5% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegravir.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego ISENTRESS w postaci tabletek o mocy 600 mg nie badano u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

Raltegravir podawany dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi był przedmiotem badania IMPAACT P1066, przeprowadzonego z udziałem 126 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych przeciwretrowirusowo (patrz punkty 5.1 i 5.2). Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegraviru dwa razy na dobę otrzymało 96 pacjentów.

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych związanych z lekiem, które wystąpiły do 48. tygodnia badania u 96 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących lek, były porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

U jednego pacjenta wystąpiły następujące związane z produktem leczniczym kliniczne działania niepożądane 3. stopnia: pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia zachowania i bezsenność; u jednego pacjenta wystąpiła ciężka, związana z produktem leczniczym wysypka alergiczna 2. stopnia.

U jednego pacjenta wystąpiły związane z produktem leczniczym nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (AspAT 4. stopnia i AlAT 3. stopnia), które uznano za ciężkie.

Niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat

W ramach badania IMPAACT P1066 raltegravir podawany dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi był też badany u 26 niemowląt i małych dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym które wystąpiły do 48. tygodnia badania u tych 26 niemowląt i małych dzieci przyjmujących produkt leczniczy, były porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

U jednego pacjenta wystąpiła ciężka, związana z produktem leczniczym wysypka alergiczna 3. stopnia, wskutek której przerwano leczenie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania raltegraviru.

W przypadku przedawkowania należy zastosować standardowe postępowanie podtrzymujące czynności życiowe, np. usunąć z przewodu pokarmowego niewchłonięty produkt leczniczy,

monitorować stan kliniczny pacjenta (z uwzględnieniem elektrokardiogramu), a także w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające. Należy wziąć pod uwagę fakt, że raltegrawir stosowany klinicznie ma postać soli potasowej. Nie wiadomo, w jakim stopniu możliwa jest eliminacja raltegrawiru w wyniku dializoterapii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX08.

Mechanizm działania

Raltegrawir jest inhibitorem transferu łańcucha integrazy, działającym na ludzkie wirusy upośledzenia odporności (HIV-1). Raltegrawir hamuje aktywność katalityczną integrazy, enzymu kodowanego przez HIV, który jest niezbędny do replikacji wirusa. Zahamowanie aktywności integrazy zapobiega kowalencyjnemu włączeniu, czyli integracji genomu HIV do genomu komórki gospodarza. Genom HIV, który nie został zintegrowany, nie może kierować wytwarzaniem nowych zakaźnych cząsteczek wirusa, tak więc zahamowanie integracji zapobiega rozprzestrzenianiu się infekcji wirusowej.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Raltegrawir w stężeniu 31 ± 20 nM hamuje w 95% (IC_{95}) replikację HIV-1 (w porównaniu z hodowlą nieleczonych komórek zakażonych wirusem) w hodowli ludzkich komórek T-limfoidalnych zakażonych odmianą H9IIB HIV-1, przystosowaną do linii komórkowej. Ponadto raltegrawir hamuje replikację wirusa w hodowli aktywowanych mitogenem ludzkich komórek jednojądrzastych z krwi obwodowej, zakażonych różnymi, pierwotnie klinicznymi izolatami HIV-1, w tym także izolatami z 5 podtypów wirusa innych niż podtyp B oraz izolatami opornymi na działanie inhibitorów odwrotnej transkryptazy i inhibitorów proteazy. W analizie jednego cyklu infekcyjnego raltegrawir wykazał działanie hamujące w odniesieniu do 23 izolatów HIV reprezentujących 5 podtypów wirusa innych niż podtyp B oraz 5 krążących form rekombinowanych, przy wartościach IC_{50} mieszczących się w zakresie od 5 do 12 nM.

Oporność

Analizy oporności prowadzono w badaniach raltegrawiru podawanego dwa razy na dobę i raz na dobę. W badaniach dotyczących podawania dwa razy na dobę u większości wirusów wyizolowanych od pacjentów, u których leczenie raltegrawirem zakończyło się niepowodzeniem, stwierdzono wysoki stopień oporności na raltegrawir wynikający z wystąpienia co najmniej dwóch mutacji. U większości obserwowano mutacje identyfikujące (ang. signature mutations) w pozycji aminokwasu 155 (zamiana N155 na H), aminokwasu 148 (zamiana Q148 na H, K lub R) lub aminokwasu 143 (zamiana Y143 na H, C lub R) z co najmniej jedną dodatkową mutacją integrazy (na przykład: L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutacje identyfikujące powodują zmniejszenie wrażliwości wirusa na działanie raltegrawiru, a wystąpienie dodatkowych mutacji powoduje dalsze zmniejszenie wrażliwości na raltegrawir. Mutacje raltegrawiru określone w badaniu dotyczącym podawania raz na dobę były podobne do tych stwierdzonych wcześniej w badaniu dotyczącym podawania dwa razy na dobę (N155H, N155H/I203M oraz L74M/E92Q). Do czynników wpływających na zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju oporności należały: niższa początkowa wiremia oraz stosowanie innych aktywnych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych. Mutacje odpowiedzialne za oporność na raltegrawir zwykle odpowiedzialne są również za oporność na elwitegrawir będący inhibitorem transferu łańcucha integrazy. Mutacje aminokwasu w pozycji 143 powodują większą oporność na raltegrawir niż elwitegrawir, natomiast mutacja E92Q powoduje większą oporność na elwitegrawir niż raltegrawir. Wirusy z mutacją aminokwasu w pozycji 148 wraz z jedną lub większą liczbą innych mutacji prowadzących do oporności na raltegrawir mogą również wykazywać klinicznie istotną oporność na dolutegrawir.

Doświadczenie kliniczne

Dowody na skuteczność raltegrawiru oparto na analizach danych z okresu 96 tygodni, pochodzących z dwóch randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo (BENCHMRK 1 oraz BENCHMRK 2, protokoły 018 oraz 019) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, analizie danych z okresu 240 tygodni, pochodzących z randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą z aktywnie leczoną grupą kontrolną (STARTMRK, protokół 021) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo, oraz na analizie danych z okresu 48 tygodni pochodzących z randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą, z aktywnie leczoną grupą kontrolną (ONCEMRK, protokół 292) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo.

Skuteczność

Pacjenci dorośli wcześniej leczeni (400 mg dwa razy na dobę)

BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 (wieloośrodkowe, randomizowane badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo), których celem była ocena bezpieczeństwa stosowania oraz działania przeciwretrowirusowego raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę, porównywanego z placebo podawanym w skojarzeniu z optymalną terapią podstawową (OBT), u pacjentów zakażonych HIV w wieku co najmniej 16 lat z udokumentowaną opornością na co najmniej 1 lek przeciwretrowirusowy z każdej z 3 grup (NRTI, NNRTI, PI). Przed randomizacją badacz wybrał rodzaj OBT w oparciu o dane z wcześniejszego leczenia oraz wyniki wykonanej w punkcie początkowym genotypowej i fenotypowej analizy oporności wirusa.

Charakterystyka demograficzna (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa pacjentów były porównywalne w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i w grupie placebo. Pacjenci wcześniej przyjmowali średnio 12 przeciwretrowirusowych produktów leczniczych przez średnio 10 lat. Schemat OBT uwzględniał średnio 4 przeciwretrowirusowe produkty lecznicze.

Wyniki analizy danych z okresu 48 tygodni oraz 96 tygodni

Trwałe wyniki (z okresu 48 tygodni oraz 96 tygodni) dla pacjentów stosujących raltegrawir w zalecanej dawce wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę, pochodzące z zestawienia badań BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2, przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2

Wyniki oceny skuteczności w 48. oraz 96. tygodniu

BENCHMRK 1 i 2, dane połączone	48. tydzień		96. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Odsetek RNA HIV < 400 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV > 100 000 kopii/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Liczba komórek CD4				
≤ 50 komórek/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 komórek/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
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)

BENCHMRK 1 i 2, dane połączone		48. tydzień		96. tydzień	
Parametr		Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
	2 i powyżej	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Odsetek RNA HIV < 50 kopii/ml (95% CI)					
	Wszyscy pacjenci [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
	Charakterystyka początkowa [‡]				
	RNA HIV > 100 000 kopii/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
	≤ 100 000 kopii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
	Liczba komórek CD4				
	≤ 50 komórek/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
	> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
	> 200 komórek/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
	Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
	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 i powyżej	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (95% CI), komórek/mm³					
	Wszyscy pacjenci [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
	Charakterystyka początkowa [‡]				
	RNA HIV > 100 000 kopii/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
	≤ 100 000 kopii/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
	Liczba komórek CD4				
	≤ 50 komórek/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
	> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
	> 200 komórek/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
	Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
	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 i powyżej	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odsetek pacjentów reagujących na leczenie i 95% przedziały ufności (CI).

[‡] W analizie według czynników prognostycznych, niepowodzenia wirusologiczne przeniesiono na koniec badania jako procent grup < 400 i 50 kopii/ml. W analizie średniej zmiany liczby komórek CD4, w przypadku niepowodzeń wirusologicznych przyjęto wartości początkowe zgodnie z zasadą „baseline-carry-forward”.

[§] Wskaźnik wrażliwości genotypowej (ang. Genotypic Sensitivity Score, GSS) zdefiniowano jako całkowitą liczbę doustnych leków przeciwretrowirusowych zastosowanych w ramach optymalnej terapii podstawowej (OBT), wobec których izolowane od pacjenta wirusy wykazywały wrażliwość genotypową według wyników testu oporności genotypowej. Enfuvirtyd zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej enfuvirtem zaliczono jako jeden lek aktywny w OBT. Podobnie darunawir zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej darunawirem zaliczono jako jeden lek aktywny w OBT.

Stosując raltegrawir, odpowiedź wirusologiczną (przyjęto, że jeśli pacjent nie ukończył badania, oznacza to niepowodzenie leczenia) oznaczającą miano RNA HIV < 50 kopii/ml, osiągnięto u 61,7% pacjentów w 16. tygodniu, u 62,1% w 48. tygodniu i u 57,0% w 96. tygodniu. U niektórych pacjentów nastąpił nawrót wirerii pomiędzy 16. a 96. tygodniem. Czynniki związane z niepowodzeniem były: wysokie początkowe miano wirusa oraz brak przynajmniej jednej silnie działającej substancji czynnej w OBT.

Zmiana leczenia na raltegrawir (400 mg dwa razy na dobę)

W badaniach SWITCHMRK 1 oraz SWITCHMRK 2 (protokoły 032 i 033) oceniano pacjentów zakażonych wirusem HIV poddanych terapii supresyjnej (w badaniu przesiewowym: RNA HIV < 50 kopii/ml; stały schemat leczenia w okresie > 3 miesięcy) z zastosowaniem lopinawiru w dawce 200 mg z rytonawirem w dawce 50 mg, 2 tabletki dwa razy na dobę, oraz co najmniej dwóch nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy: pacjentów losowo przydzielono w stosunku liczbowym 1:1 do grupy kontynuującej leczenie z zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem, 2 tabletki dwa razy na dobę (odpowiednio n=174 i n=178) lub do grupy przyjmującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę zamiast lopinawiru z rytonawirem (odpowiednio n=174 i n=176). Z udziału

w badaniu nie wykluczono pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem wirusologicznym, nie istniały również ograniczenia pod względem liczby poprzednich terapii przeciwretrowirusowych.

Badania te zakończono po przeprowadzeniu analizy pierwszoplanowych punktów końcowych skuteczności w 24. tygodniu ze względu na brak wyników wskazujących na równoważność leczenia raltegrawirem z leczeniem lopinawirem z rytonawirem. W obu badaniach, w 24. tygodniu wykazano stałą supresję RNA HIV do poziomu poniżej 50 kopii/ml u 84,4% pacjentów z grupy przyjmującej raltegrawir w porównaniu z 90,6% pacjentów z grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem (nieukończenie leczenia = brak powodzenia terapii). Konieczność podawania raltegrawiru z dwoma innymi aktywnymi produktami leczniczymi - patrz punkt 4.4.

Pacjenci dorośli wcześniej nieleczeni (400 mg dwa razy na dobę)

W badaniu STARTMRK (wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i aktywnie leczoną grupą kontrolną) oceniano bezpieczeństwo stosowania i aktywność przeciwretrowirusową raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z efawirenzem w dawce 600 mg przed snem, w skojarzeniu z podawanymi razem emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru, u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HIV o mianie RNA HIV powyżej 5000 kopii/ml. Randomizacja została rozwarstwiona w badaniu przesiewowym na podstawie miana RNA HIV ($\leq 50\,000$ kopii/ml oraz $> 50\,000$ kopii/ml), a także statusu zależnego od wirusa zapalenia wątroby typu B lub typu C (dodatni lub ujemny).

Dane demograficzne pacjentów (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa były porównywalne pomiędzy grupą przyjmującą raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i grupą otrzymującą efawirenz w dawce 600 mg przed snem.

Wyniki analiz danych z okresu 48 tygodni oraz 240 tygodni

W odniesieniu do głównego punktu końcowego skuteczności stosunek (%) pacjentów uzyskujących wynik badania RNA HIV < 50 kopii/ml w 48. tygodniu wyniósł 241/280 (86,1%) w grupie przyjmującej raltegrawir oraz 230/281 (81,9%) w grupie otrzymującej efawirenz. Różnica w wynikach leczenia (raltegrawir - efawirenz) wynosiła 4,2% (CI 95%: -1,9; 10,3) i wykazała, że raltegrawir jest nie gorszy od efawirenu (wartość p w odniesieniu do równoważności wynosi $< 0,001$). W 240. tygodniu różnica w wynikach leczenia (raltegrawir - efawirenz) wynosiła 9,5% (CI 95%: 1,7; 17,3). W Tabeli 3 przedstawiono wyniki leczenia uzyskane w 48. tygodniu oraz 240. tygodniu w badaniu STARTMRK u pacjentów otrzymujących raltegrawir w zalecanej dawce 400 mg dwa razy na dobę.

Tabela 3
Wyniki oceny skuteczności w 48. oraz 240. tygodniu

Badanie STARTMRK	48. tydzień		240. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)
Odsetek RNA HIV < 50 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV $> 100\,000$ kopii/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ kopii/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Liczba komórek CD4				
≤ 50 komórek/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 komórek/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtyp B wirusa	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtyp wirusa inny niż B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (CI 95%), komórki/mm³				
Wszyscy pacjenci [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)

Badanie STARTMRK	48. tydzień		240. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)
Charakterystyka początkowa [†]				
RNA HIV > 100 000 kopii/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopii/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Liczba komórek CD4				
≤ 50 komórek/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 komórek/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtyp B wirusa	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Podtyp wirusa inny niż B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, od tej chwili przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie i 95-procentowe przedziały ufności (CI).

[‡] W przypadku analizy według czynników prognostycznych niepowodzenia wirusologiczne przeniesiono procentowo <50 i 400 kopii/ml. W przypadku średniej zmiany liczby komórek CD4 wykorzystano analizę „carry forward” dla niepowodzenia wirusologicznego.

Uwagi: analiza oparta jest na wszystkich dostępnych danych.
Raltegrawir oraz efawirenz zastosowano w skojarzeniu ze schematem emtrycytabina i fumaran dizoproksylu tenofowiru.

Pacjenci dorośli wcześniej nieleczeni (1200 mg [2 x 600 mg] raz na dobę)

W badaniu ONCEMRK (wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywnie leczoną grupą kontrolną) oceniano bezpieczeństwo stosowania i aktywność przeciwretrowirusową raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę w skojarzeniu z emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru, w porównaniu do raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HIV o mianie RNA HIV powyżej 1000 kopii/ml. Randomizacja została rozwarstwiona w badaniu przesiewowym na podstawie miana RNA HIV (≤100 000 kopii/ml oraz >100 000 kopii/ml), a także statusu zależnego od wirusa zapalenia wątroby typu B lub typu C (dodatni lub ujemny).

Dane demograficzne pacjentów (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa były porównywalne pomiędzy grupą przyjmującą raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę i grupą otrzymującą raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę.

Wyniki analiz danych z okresu 48 tygodni

W odniesieniu do głównego punktu końcowego skuteczności stosunek (%) pacjentów uzyskujących wynik badania RNA HIV <40 kopii/ml w tygodniu 48. wyniósł 472/531 (88,9%) w grupie przyjmującej raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę oraz 235/266 (88,3%) w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę. Różnica w wynikach leczenia (raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę - raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę) wynosiła 0,5% (CI 95%: -4,2; 5,2) i wykazała, że raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę jest nie gorszy od raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W Tabeli 4 przedstawiono wyniki leczenia z okresu 48 tygodni, uzyskane w badaniu ONCEMRK.

Tabela 4
Wyniki oceny skuteczności w 48. tygodniu

Badanie ONCEMRK	48. tydzień	
	Raltegrawir 600 mg (1200 mg raz na dobę) (N = 531)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (N = 266)

Badanie ONCEMRK	48. tydzień	
	Raltegrawir 600 mg (1200 mg raz na dobę) (N = 531)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (N = 266)
Odszetek RNA HIV < 40 kopii/ml (95% CI)		
Wszyscy pacjenci [†]	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)
Charakterystyka początkowa [‡]		
RNA HIV >100 000 kopii/ml	86,7 (80,0; 91,8)	83,8 (73,4; 91,3)
≤100 000 kopii/ml	97,2 (94,9; 98,7)	97,7 (94,3; 99,4)
Liczba komórek CD4 ≤200 komórek/mm ³	85,1 (74,3; 92,6)	87,9 (71,8; 96,6)
>200 komórek/mm ³	95,6 (93,2; 97,3)	94,5 (90,6; 97,1)
Podtyp B wirusa	94,6 (91,4; 96,8)	93,7 (89,0; 96,8)
Podtyp wirusa inny niż B	93,6 (89,1; 96,6)	93,2 (84,9; 97,8)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (CI 95%), komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci [‡]	232 (215, 249)	234 (213, 255)
Charakterystyka początkowa [‡]		
RNA HIV >100 000 kopii/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)
≤100 000 kopii/ml	214 (194, 235)	225 (199, 251)
Liczba komórek CD4 ≤200 komórek/mm ³	209 (176, 243)	209 (172, 245)
>200 komórek/mm ³	235 (216, 255)	238 (214, 262)
Podtyp B wirusa	232 (209, 254)	240 (213, 266)
Podtyp wirusa inny niż B	233 (205, 261)	226 (191, 261)

[†] W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, od tej chwili przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odszetek pacjentów odpowiadających na leczenie i 95-procentowe przedziały ufności (CI).

[‡] W przypadku analizy według czynników prognostycznych niepowodzenia wirusologiczne przeniesiono procentowo <40 kopii/ml. W przypadku średniej zmiany liczby komórek CD4 wykorzystano analizę „carry forward” dla niepowodzenia wirusologicznego. Raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę oraz raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę stosowano w skojarzeniu emtrycytabiny i fumaranem dizoproksylu tenofowiru.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Jak wykazano u zdrowych ochotników, którym podawano raltegrawir doustnie na czczo w dawce jednorazowej, raltegrawir wchłania się szybko, przy czym wartość t_{max} wynosi około 3 godziny po podaniu. Wartości AUC i C_{max} raltegrawiru zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 mg do 1600 mg. Wartość C_{12h} raltegrawiru zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 do 800 mg i zwiększa się trochę słabiej niż proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 mg do 1600 mg.

Podczas dawkowania produktu leczniczego dwa razy na dobę, farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągany jest szybko, w ciągu około 2 dni od podania pierwszej dawki. W analizie AUC i C_{max} obserwowano nieznaczną kumulację produktu leczniczego lub jej brak, natomiast w przypadku C_{12h} stwierdzono oznaki niewielkiej kumulacji. Nie ustalono bezwzględnej biodostępności raltegrawiru.

Raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę na czczo jest również szybko wchłaniany ze średnią wartością $T_{max} \sim 1,5$ do 2 godzin i powoduje wystąpienie ostrzejszego maksimum wchłaniania, ze skłonnością do większego C_{max} w porównaniu do raltegrawiru podawanego dwa razy na dobę (1 tabletka 400 mg dwa razy na dobę). Ponadto w porównaniu do raltegrawiru w postaci 400 mg, postać 600 mg zastosowana w schemacie dawkowania 1200 mg (2 x 600 mg) raz na dobę wykazuje większą biodostępność względną (o 21 do 66%). Po wchłonięciu obie postaci raltegrawiru wykazują podobną farmakokinetykę układową. U pacjentów, którym podawano raltegrawir w dawce 1200 mg

raz na dobę, w stanie stacjonarnym AUC_{0-24} wynosiło $53,7 \text{ h} \cdot \mu\text{M}$, C_{24} wynosiło $75,6 \text{ nM}$, a średnie T_{max} wynosiło $1,50 \text{ h}$.

Raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę można podawać niezależnie od posiłków. W decydujących badaniach bezpieczeństwa stosowania i skuteczności raltegrawiru, prowadzonych u pacjentów zakażonych HIV produkt leczniczy podawano niezależnie od posiłków. Podawanie raltegrawiru w dawkach wielokrotnych po posiłkach o umiarkowanej zawartości tłuszczu nie wpływało na AUC raltegrawiru w stopniu znaczącym klinicznie, przy czym AUC zwiększyło się o 13% w stosunku do wartości oznaczanej na czczo. Wartość $C_{12 \text{ h}}$ raltegrawiru była wyższa o 66% , a wartość C_{max} o 5% w przypadku podania produktu leczniczego po posiłku o umiarkowanej zawartości tłuszczu, w porównaniu z wartościami oznaczanymi na czczo. Podawanie raltegrawiru po posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu wiązało się z około dwukrotnym zwiększeniem AUC i C_{max} oraz z $4,1$ -krotnym zwiększeniem $C_{12 \text{ h}}$. Podawanie raltegrawiru po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu wiązało się ze zmniejszeniem AUC i C_{max} odpowiednio o 46% i 52% ; wartość $C_{12 \text{ h}}$ w zasadzie nie uległa zmianie. Wydaje się, że pokarm zwiększa zmienność parametrów farmakokinetycznych w porównaniu z wartościami oznaczanymi na czczo.

Raltegrawir w postaci tabletek 600 mg ($2 \times 600 \text{ mg}$ raz na dobę) można podawać niezależnie od posiłków. Badania dotyczące wpływu pokarmu o wysokiej zawartości tłuszczu oraz pokarmu o niskiej zawartości tłuszczu na pojedynczą dawkę wykazały, że w porównaniu do dawki 400 mg podawanej dwa razy na dobę, dawka 1200 mg raz na dobę podlegała podobnemu lub mniejszemu wpływowi pokarmu. Podawanie raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę wraz z posiłkiem o niskiej zawartości tłuszczu wiązało się ze zmniejszeniem $AUC_{0-\text{last}}$ o 42% , C_{max} o 52% oraz $C_{24 \text{ h}}$ o 16% . Podawanie posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu powodowało zwiększenie $AUC_{0-\text{last}}$ o $1,9\%$, zmniejszenie C_{max} o 28% oraz zmniejszenie $C_{24 \text{ h}}$ o 12% .

Ogólnie obserwowano znaczną zmienność parametrów farmakokinetycznych raltegrawiru. W przypadku $C_{12 \text{ h}}$ w badaniach BENCHMRK 1 i 2 współczynnik zmienności (ang. coefficient of variation, CV) międzyosobniczej wyniósł 212% , a współczynnik zmienności wewnątrzosobniczej wyniósł 122% . Przyczyną takiej zmienności mogą być różnice wynikające z jednoczesnego podawania pokarmu oraz innych produktów leczniczych.

Dystrybucja

Raltegrawir w około 83% wiąże się z białkami osocza ludzkiego w zakresie stężeń od 2 do $10 \mu\text{M}$. Raltegrawir łatwo przenika przez łożysko u szczurów, ale nie przenika w znacznym stopniu do mózgu.

W dwóch badaniach, przeprowadzonych u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 i przyjmujących raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę, raltegrawir był łatwo wykrywany w płynie mózgowo-rdzeniowym. W pierwszym badaniu ($n=18$) mediana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła $5,8\%$ (zakres od 1 do $53,5\%$) odpowiadającego mu stężenia w osoczu. W drugim badaniu ($n=16$) mediana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 3% (zakres od 1 do 61%) odpowiadającego mu stężenia w osoczu. Te wartości median są w przybliżeniu od 3 do 6 -krotnie mniejsze od wartości wolnej frakcji raltegrawiru w osoczu.

Metabolizm i wydalanie

Pozorny końcowy okres półtrwania raltegrawiru wynosi około 9 godzin, przy czym za większą część AUC odpowiada krótsza faza α -okresu półtrwania (~ 1 godzina). Po podaniu doustnie dawki znakowanego radioaktywnie raltegrawiru, około 51 i 32% podanej dawki wydalone było odpowiednio z kałem i moczem. W kale znajdował się tylko raltegrawir, który w większości przypuszczalnie pochodził z hydrolizy glukuronianu raltegrawiru wydzielanego do żółci, co obserwowano u zwierząt w badaniach przedklinicznych. W moczu wykryto dwa składniki – raltegrawir i glukuronian raltegrawiru, które stanowiły odpowiednio około 9 i 23% podanej dawki. We krwi krążącej znajdował się głównie raltegrawir, który stanowił około 70% całkowitej radioaktywności; pozostała radioaktywność w osoczu pochodziła z glukuronianu raltegrawiru. W badaniach z użyciem inhibitorów chemicznych wybiórczych w stosunku do izoform oraz UDP-glukonylotransferaz

(UGT) wykazujących ekspresję w cDNA stwierdzono, że UGT1A1 jest głównym enzymem warunkującym tworzenie się glukuronianu raltegrawiru. Tak więc dane wskazują na to, że raltegrawir u ludzi usuwany jest głównie w mechanizmie glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Polimorfizm UGT1A1

W porównaniu danych 30 osób z genotypem *28/*28 z danymi 27 osób z genotypem naturalnym („dzikim”), stosunek średnich geometrycznych (90% CI) AUC wyniósł 1,41 (0,96, 2,09), a stosunek średnich geometrycznych C_{12h} wyniósł 1,91 (1,43, 2,55). Nie jest konieczna modyfikacja dawki u osób ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1 z powodu polimorfizmu genetycznego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Na podstawie wyników badania porównującego różne postaci produktu leczniczego, przeprowadzonego z udziałem zdrowych dorosłych ochotników stwierdzono, że biodostępność po podaniu doustnym w przypadku tabletki do rozgryzania i żucia oraz w przypadku granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej jest większa od obserwowanej w przypadku tabletki 400 mg. W tym badaniu podanie tabletki do rozgryzania i żucia z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu spowodowało zmniejszenie AUC o średnio 6%, zmniejszenie C_{max} o 62% oraz zwiększenie C_{12h} o 188% w porównaniu do podania produktu leczniczego na czczo. Podawanie tabletki do rozgryzania i żucia z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie ma wpływu na farmakokinetykę raltegrawiru w stopniu istotnym klinicznie, zatem tabletki do rozgryzania i żucia mogą być podawane niezależnie od posiłków. Nie badano wpływu pokarmu w przypadku stosowania granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabela 5 przedstawia parametry farmakokinetyczne dla tabletki 400 mg, tabletki do rozgryzania i żucia oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w zależności od masy ciała.

Tabela 5

Parametry farmakokinetyczne raltegrawiru po podaniu dawek wymienionych w punkcie 4.2 — badanie IMPAACT P1066

Masa ciała	Postać	Dawka	N*	Średnia geometryczna (%CV) [†] AUC _{0-12h} (μM•h)	Średnia geometryczna (%CV) [†] C_{12h} (nM)
≥25 kg	Tabletka powlekana	400 mg dwa razy na dobę	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tabletka do rozgryzania i żucia	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz tabela dawkowania dotycząca tabletek do rozgryzania i żucia	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 do mniej niż 25 kg	Tabletka do rozgryzania i żucia	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz tabela dawkowania dotycząca tabletek do rozgryzania i żucia	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 do mniej niż 20 kg	Zawiesina doustna	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz tabela dawkowania dotycząca granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej	19	24,5 (43%)	113 (69%)

* Liczba pacjentów, u których przeprowadzono intensywną ocenę farmakokinetyczną (PK) po podaniu ostatecznej zalecanej dawki.

† Geometryczny współczynnik zmienności.

Nie ustalono farmakokinetyki raltegrawiru u niemowląt w wieku poniżej 4 tygodni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu wieku na farmakokinetykę raltegrawiru w badanym zakresie dla raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę. Nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu wieku na farmakokinetykę raltegrawiru w badanym zakresie w protokole 292 z zastosowaniem raltegrawiru w dawce 1200 mg (2 x 600 mg) raz na dobę.

Płeć, rasa, pochodzenie etniczne i masa ciała

Nie stwierdzono u dorosłych żadnych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki zależnych od płci, rasy, pochodzenia etnicznego czy masy ciała w przypadku stosowania raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę, oraz nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę raltegrawiru. W przypadku stosowania raltegrawiru w dawce 1200 mg (2 x 600 mg) raz na dobę, analiza farmakokinetyki populacyjnej również wykazała, że wpływ płci, rasy, pochodzenia etnicznego i masy ciała nie ma znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy produktu leczniczego w postaci niezmienionej stanowi drugorzędną drogę eliminacji. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki u dorosłych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i u osób zdrowych (patrz punkt 4.2 ChPL dawki 400 mg dwa razy na dobę). Ze względu na to, że nie wiadomo w jakim stopniu raltegrawir jest eliminowany w wyniku dializ, należy unikać podawania produktu leczniczego przed sesją dializoterapii. Nie prowadzono badania dotyczącego dawki 1200 mg raz na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak na podstawie wyników uzyskanych dla tabletek o mocy 400 g podawanych dwa razy na dobę nie oczekuje się klinicznie znaczącego wpływu.

Zaburzenia czynności wątroby

Raltegrawir eliminowany jest głównie w procesie glukuronidacji w wątrobie. Nie stwierdzono u dorosłych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby i u osób zdrowych. Nie badano wpływu ciężkiej niewydolności wątroby na farmakokinetykę raltegrawiru (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL dawki 400 mg dwa razy na dobę). Nie prowadzono badania dotyczącego dawki 1200 mg raz na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak na podstawie wyników uzyskanych dla tabletek o mocy 400 g podawanych dwa razy na dobę, nie oczekuje się klinicznie znaczącego wpływu u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono niekliniczne badania toksykologiczne raltegrawiru, w tym także konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksyczności rozwojowej i toksyczności u młodych u myszy, szczurów, psów i królików. Działania występujące po narażeniu przekraczającym w stopniu wystarczającym narażenie obserwowane w warunkach klinicznych wskazują na brak szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Mutagenność

W testach mutagenazy bakteryjnej (Ames) *in vitro*, w analizie *in vitro* fragmentacji DNA przez wymywanie przez filtr zasadowy ani w badaniach aberracji chromosomowej w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono oznak mutagenności czy genotoksyczności.

Rakotwórczość

Badanie rakotwórczości raltegrawiru u myszy nie wykazało potencjału rakotwórczego. Podczas podawania w najwyższej dawce, wynoszącej 400 mg/kg mc./dobę u samic i 250 mg/kg mc./dobę u samców, stopień narażenia organizmu na działanie leku był zbliżony do obserwowanego podczas podawania dawki klinicznej wynoszącej 1200 mg raz na dobę. U szczurów stwierdzono występowanie nowotworowych zmian litych (rak płaskonabłonkowy) nosa lub nosogardzieli podczas podawania leku w dawce wynoszącej 300 i 600 mg/kg mc./dobę samicom i 300 mg/kg mc./dobę samcom. Te zmiany nowotworowe mogły być rezultatem miejscowej depozycji produktu leczniczego i (lub) wskutek jego wdychania, na błonach śluzowych nosa lub nosogardzieli, a następnie przewlekłego podrażnienia i stanu zapalnego, występujących podczas podawania produktu do jamy ustnej szczurów przez zgłębnik; prawdopodobnie zjawisko to ma ograniczone znaczenie kliniczne, biorąc pod uwagę sposób podawania produktu leczniczego przewidziany u ludzi. Po podaniu dawki NOAEL stopień narażenia na działanie produktu leczniczego był podobny, jak podczas podawania dawki klinicznej wynoszącej 1200 mg na dobę. Wyniki standardowych badań genotoksyczności, oceniających działanie mutagenne i klastogenne, były ujemne.

Toksyczność rozwojowa

W badaniach toksyczności rozwojowej u szczurów i królików, raltegrawir nie wykazywał działań teratogennych. U noworodków samic szczurów, u których określone na podstawie wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$ narażenie na raltegrawir około 4,4-krotnie przekraczało narażenie występujące u ludzi, przyjmujących produkt leczniczy w dawce 1200 mg raz na dobę, obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania dodatkowych żeber. Nie stwierdzono toksyczności rozwojowej w przypadku narażenia 3,4-krotnie przekraczającego narażenie występujące u ludzi, przyjmujących produkt leczniczy w dawce 1200 mg raz na dobę, określone na podstawie wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$ (patrz punkt 4.6). Nie obserwowano podobnych wyników w badaniach na królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Hypromeloza 2910
- Magnezu stearynian
- Kroskarmeloza sodowa

Otoczka

- Laktoza jednowodna
- Hypromeloza 2910
- Tytanu dwutlenek
- Triacetyna
- Żelaza tlenek żółty
- Żelaza tlenek czarny

Tabletka może zawierać również śladowe ilości wosku Carnauba.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelkę należy przechowywać szczelnie zamkniętą, ze środkiem osuszającym, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, wewnętrznym uszczelnieniem oraz środkiem osuszającym zawierającym żel krzemionkowy.

Dostępna jest jedna wielkość opakowania: 1 butelka po 60 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 maja 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ISENTRESS 25 mg tabletki do rozgryzania i żucia
ISENTRESS 100 mg tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 25 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).
Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 100 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu 25 mg

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera około 0,46 mg fruktozy, około 0,05 mg fenyloalaniny (wchodzącej w skład aspartamu) i około 1,4 mg sorbitolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu 100 mg

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera około 0,93 mg fruktozy, około 0,10 mg fenyloalaniny (wchodzącej w skład aspartamu) i około 2,8 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia

Tabletka do rozgryzania i żucia 25 mg

Jasnożółta, okrągła tabletka do rozgryzania i żucia z logo Merck po jednej i oznaczeniem „473” po drugiej stronie.

Tabletka do rozgryzania i żucia 100 mg

Jasnopomarańczowa, owalna tabletka do rozgryzania i żucia z linią podziału po obu stronach oraz logo Merck i oznaczeniem „477” po jednej stronie i bez napisów po drugiej stronie tabletki. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki 50 mg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ISENTRESS jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych, młodzieży, dzieci, małych dzieci i niemowląt w wieku od 4 tygodni (patrz punkty 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

ISENTRESS należy stosować w skojarzeniu z innymi aktywnymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (ang. anti-retroviral therapies, ART) (patrz punkty 4.4 i 5.1). Maksymalna dawka produktu w postaci tabletek do rozgryzania i żucia wynosi 300 mg dwa razy na dobę.

Tabletek o mocy 400 mg lub tabletek o mocy 600 mg nie należy zastępować tabletkami do rozgryzania i żucia ani granulatami do sporządzania zawiesiny doustnej, ponieważ postacie mają różne

profile farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tabletek do rozgryzania i żucia oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) i u osób dorosłych zakażonych HIV.

Dzieci

Dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 11 kg: dawka produktu w postaci tabletek do rozgryzania i żucia ustalona na podstawie masy ciała do maksymalnej dawki 300 mg, przyjmowana dwa razy na dobę zgodnie z Tabelami 1 i 2. Tabletki do rozgryzania i żucia są dostępne w mocach 25 mg i 100 mg, przy czym tabletki o mocy 100 mg mają linię podziału.

W celu uzyskania informacji dotyczących ograniczonych danych na podstawie, których te dawki są zalecane, patrz punkt 5.2.

Tabela 1

Zalecana dawka* produktu leczniczego ISENTRESS w postaci tabletek do rozgryzania i żucia u dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 25 kg

Masa ciała (kg)	Dawka	Liczba tabletek do rozgryzania i żucia
25 do mniej niż 28	150 mg dwa razy na dobę	1,5 x 100 mg [†] dwa razy na dobę
28 do mniej niż 40	200 mg dwa razy na dobę	2 x 100 mg dwa razy na dobę
Co najmniej 40	300 mg dwa razy na dobę	3 x 100 mg dwa razy na dobę

* Zalecenie dotyczące dawkowania na podstawie masy ciała dla tabletki do rozgryzania i żucia oparto na ilości wynoszącej około 6 mg/kg mc./dawkę dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2).
[†]Tabletkę do rozgryzania i żucia o mocy 100 mg można podzielić na dwie równe dawki 50 mg. Kiedy jest to możliwe, należy jednak unikać łamania tabletek.

Jeśli dziecko jest w wieku co najmniej 4 tygodni i masa ciała wynosi co najmniej 3 kg, lecz mniej niż 25 kg: dawkowanie na podstawie masy ciała zgodnie z Tabelą 2.

U pacjentów o masie ciała od 11 do 20 kg można stosować albo tabletkę do rozgryzania i żucia, albo zawiesinę doustną, zgodnie z Tabelą 2. Pacjenci mogą przyjmować zawiesinę doustną tak długo, jak ich masa ciała będzie poniżej 20 kg. Informacje na temat właściwego dawkowania, patrz Tabela 2 (patrz punkt 5.1).

Tabela 2

Zalecana dawka* produktu leczniczego ISENTRESS w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej i produktu leczniczego ISENTRESS w postaci tabletek do rozgryzania i żucia u dzieci o masie ciała wynoszącej mniej niż 25 kg

Masa ciała (kg)	Objętość (dawka) zawiesiny do podania	Liczba tabletek do rozgryzania i żucia
3 do mniej niż 4	1 ml (20 mg) dwa razy na dobę	
4 do mniej niż 6	1,5 ml (30 mg) dwa razy na dobę	
6 do mniej niż 8	2 ml (40 mg) dwa razy na dobę	
8 do mniej niż 11	3 ml (60 mg) dwa razy na dobę	
11 do mniej niż 14 [†]	4 ml (80 mg) dwa razy na dobę	3 x 25 mg dwa razy na dobę
14 do mniej niż 20 [†]	5 ml (100 mg) dwa razy na dobę	1 x 100 mg dwa razy na dobę
20 do mniej niż 25		1,5 x 100 mg [‡] dwa razy na dobę

* Zalecenie dotyczące dawkowania na podstawie masy ciała dla tabletki do rozgryzania i żucia oraz dla zawiesiny doustnej oparto na ilości wynoszącej około 6 mg/kg mc./dawkę dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2).
[†]Jeśli masa ciała wynosi od 11 do 20 kg, można stosować którąkolwiek z wymienionych dwóch postaci.
[‡]Tabletkę do rozgryzania i żucia o mocy 100 mg można podzielić na dwie równe dawki 50 mg. Kiedy jest to możliwe, należy jednak unikać łamania tabletek.

Pacjentów należy poinformować, aby przychodzili na umówione wizyty, ponieważ dawkowanie produktu leczniczego ISENTRESS powinno być modyfikowane w miarę wzrostu dziecka.

Inne dostępne postacie farmaceutyczne i moce produktu

Produkt leczniczy ISENTRESS jest dostępny również w postaci tabletek o mocy 400 mg przeznaczonych do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg i będących w stanie połykać tabletki, a także w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej przeznaczonego do stosowania u niemowląt i małych dzieci w wieku od 4 tygodni i o masie ciała co najmniej 3 kg, lecz mniejszej niż 20 kg. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat dawkowania należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej tabletek o mocy 400 mg oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży (o masie ciała co najmniej 40 kg) produkt leczniczy ISENTRESS jest dostępny również w postaci tabletek o mocy 600 mg podawanych w dawce 1200 mg (dwie tabletki 600 mg) raz na dobę, przeznaczonych dla pacjentów wcześniej nieleczonych lub pacjentów, u których uzyskano supresję wirusologiczną podczas wcześniejszego stosowania produktu leczniczego ISENTRESS w postaci tabletek 400 mg podawanych dwa razy na dobę. Tabletek o mocy 400 mg nie należy stosować w celu podania dawki 1200 mg raz na dobę. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat dawkowania należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej tabletek 600 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące stosowania raltegrawiru u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego ISENTRESS w tej populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego ISENTRESS u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u niemowląt w wieku poniżej 4 tygodni. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy ISENTRESS tabletki do rozgryzania i żucia można podawać niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Pacjentom należy wyjaśnić, że aktualnie leczenie przeciwretrowirusowe nie powoduje całkowitego wyleczenia zakażenia HIV, nie dowiedziono także, że zapobiega przeniesieniu HIV na inne osoby przez kontakt z krwią. Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą leczenia przeciwretrowirusowego znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie

można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Raltegrawir ma stosunkowo niską barierę genetyczną oporności. Z tego względu, kiedy to tylko możliwe, raltegrawir należy podawać w skojarzeniu z dwoma innymi aktywnymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, aby zminimalizować prawdopodobieństwo niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności (patrz punkt 5.1).

Dane z badań klinicznych dotyczące stosowania raltegrawiru u pacjentów wcześniej nieleczonych ograniczone są do leczenia skojarzonego z zastosowaniem dwóch nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI) (emtrycytabiny oraz fumaranu dizoproksylu tenofowiru).

Depresja

Zgłaszano przypadki depresji, w tym myśli i zachowań samobójczych, zwłaszcza u pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, częstość występowania nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego jest większa. Pacjentów tych należy monitorować zgodnie z zasadami standardowej praktyki medycznej. Jeśli u tych pacjentów pojawią się objawy nasilenia choroby wątroby, należy rozważyć przerwę w leczeniu lub całkowite odstawienie leków.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, ryzyko wystąpienia ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych dotyczących wątroby jest zwiększone.

Martwica kości

Zgłaszano przypadki rozwoju martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV i (lub) długotrwanie stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, chociaż uważa się, że etiologia schorzenia jest wieloczynnikowa (obejmuje stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie upośledzenie odporności i wyższe wartości wskaźnika masy ciała). Należy zalecić pacjentom, aby zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia bólu stawów, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem immunologicznym w chwili rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART), może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne, powodująca ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Reakcje takie obserwowano zwykle w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (patogen znany wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszelkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i w razie konieczności zastosowania odpowiedniego leczenia.

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

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez, prowadziło do zmniejszenia stężeń raltegrawiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi zawierającymi glin i (lub) magnez (patrz punkt 4.5).

Ryfampicyna

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania raltegrawiru jednocześnie z silnymi induktorami urydynodifosforanu glukuronylotransferazy (UGT) 1A1 (np. ryfampicyną). Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu; jej wpływ na skuteczność działania raltegrawiru nie jest znany. Jeśli jednak nie da się uniknąć stosowania leku jednocześnie z ryfampicyną, to u pacjentów dorosłych można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania raltegrawiru z ryfampicyną u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.5).

Miopatia i rabdomioliza

Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania raltegrawiru u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii czy rabdomiolizy lub u których istnieją czynniki predysponujące do ich wystąpienia, w tym przyjmowanie innych produktów leczniczych związanych z występowaniem tego rodzaju zaburzeń (patrz punkt 4.8).

Ciężkie reakcje skórne i reakcje nadwrażliwości

Ciężkie, mogące zagrażać życiu oraz śmiertelne reakcje skórne opisywano w większości przypadków u pacjentów przyjmujących raltegrawir jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których działanie wiąże się z tego typu reakcjami. Były to m.in. zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Zgłaszano także występowanie reakcji nadwrażliwości, charakteryzujących się wysypką, objawami ogólnoustrojowymi i niekiedy zaburzeniami czynności narządów, m.in. niewydolnością wątroby. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich reakcji skórnych lub reakcji nadwrażliwości (w tym m.in. ciężka wysypka lub wysypka z gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, zapalenie wątroby, eozynofilia, obrzęk naczynioruchowy), należy natychmiast przerwać stosowanie raltegrawiru oraz innych produktów leczniczych mogących wywoływać takie reakcje. Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz wątrobowych i rozpocząć stosowne leczenie. Jeśli po pojawieniu się ciężkiej wysypki opóźni się przerwanie stosowania raltegrawiru oraz innych produktów leczniczych mogących wywoływać takie reakcje, może wystąpić reakcja zagrażająca życiu.

Wysypka

U wcześniej leczonych pacjentów, którym podawano zestawy produktów leczniczych zawierające raltegrawir i darunawir, wysypka występowała częściej niż u pacjentów otrzymujących raltegrawir bez darunawiru lub darunawir bez raltegrawiru (patrz punkt 4.8).

Fruktoza

Tabletki do rozgryzania i żucia ISENTRESS zawierają fruktozę i sorbitol. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że raltegrawir nie jest substratem enzymów cytochromu P450 (CYP), nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 czy CYP3A, nie hamuje UDP-glukuronylotransferaz (ang. UDP glucuronosyltransferases, UGTs) 1A1 i 2B7, nie indukuje CYP3A4 ani nie hamuje procesów transportu, w których pośredniczy glikoproteina P. Na podstawie tych danych można stwierdzić, że wpływ raltegrawiru na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami tych enzymów lub glikoproteiny P jest mało prawdopodobny.

W oparciu o wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* ustalono, że raltegrawir eliminowany jest głównie w wyniku metabolicznej reakcji glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Obserwowano znaczną zmienność między- i wewnątrzosobniczą farmakokinetyki raltegrawiru.

Wpływ raltegrawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W badaniach dotyczących interakcji raltegrawir nie wywierał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę etrawiryny, marawiroku, fumaranu dizoproksylu tenofowiru, hormonalnych środków antykoncepcyjnych, metadonu, midazolamu lub boceprewiru.

W niektórych badaniach jednoczesne podawanie raltegrawiru z darunawirem powodowało nieznaczne zmniejszenie stężenia darunawiru w osoczu; mechanizm tego działania nie jest znany. Jednak wpływ raltegrawiru na stężenia darunawiru w osoczu wydaje się nie mieć znaczenia klinicznego.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę raltegrawiru

Biorąc pod uwagę, że raltegrawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A1, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania raltegrawiru jednocześnie z silnymi induktorami UGT1A1 (np. ryfampicyną). Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu; nie jest znany jej wpływ na skuteczność działania raltegrawiru. Jeśli jednak nie da się uniknąć stosowania leku jednocześnie z ryfampicyną, to u pacjentów dorosłych można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania raltegrawiru z ryfampicyną u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4). Nie jest znany wpływ innych silnych induktorów enzymów biorących udział w metabolizmie leków, takich jak fenytoina i fenobarbital, na UGT1A1. Słabsze induktory (np. efawirenz, newirapina, etrawiryna, ryfabutyna, glikokortykosteroidy, ziele dziurawca, pioglitazon) można podawać z zalecaną dawką raltegrawiru.

Jednoczesne stosowanie raltegrawiru z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami UGT1A1 (np. atazanawir), może powodować zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu. Słabsze inhibitory UGT1A1 (np. indynawir, sakwinawir) mogą także powodować zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu, ale w mniejszym stopniu niż atazanawir. Ponadto fumaran dizoproksylu tenofowiru może powodować zwiększenie stężenia raltegrawiru w osoczu, chociaż nie jest znany mechanizm tego zjawiska (patrz Tabela 3). W badaniach klinicznych, w ramach optymalnej terapii podstawowej, znaczna część pacjentów przyjmowała atazanawir i (lub) fumaran dizoproksylu tenofowiru, oba leki powodujące podwyższenie stężenia raltegrawiru w osoczu. Profil bezpieczeństwa u pacjentów przyjmujących atazanawir i (lub) fumaran dizoproksylu tenofowiru był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego u pacjentów niestosujących tych leków. Z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi dwuwartościowe kationy metali, może zmniejszać wchłanianie raltegrawiru przez chelatację, co powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu. Przyjęcie leku zobojętniającego kwas solny w żołądku, zawierającego glin i magnez w ciągu 6 godzin od podania raltegrawiru znacznie zmniejszało stężenia raltegrawiru w osoczu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez. Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekiem zobojętniającym kwas solny w żołądku, zawierającym węglan wapnia powodowało zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu, jednak to oddziaływanie nie

jest uznawane za istotne klinicznie. Dlatego podczas jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi węglan wapnia, nie jest konieczna zmiana dawki raltegrawiru.

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z innymi lekami, powodującymi podwyższenie pH soku żołądkowego (np. omeprazolem i famotydyną) może powodować zwiększenie wchłaniania raltegrawiru, co będzie skutkowało jego zwiększonym stężeniem w osoczu (patrz Tabela 3). Profile bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z badań fazy III, przyjmujących inhibitory pompy protonowej lub antagonistów receptora H_2 były porównywalne z profilami obserwowanymi u pacjentów niezażywających tych leków zobojętniających. Z tego względu nie jest konieczna zmiana dawki raltegrawiru podczas stosowania inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptora H_2 .

Wszystkie badania interakcji przeprowadzono z udziałem pacjentów dorosłych.

Tabela 3
Dane dotyczące interakcji farmakokinetycznych u dorosłych

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PRZECIWRETROWIRUSOWE PRODUKTU LECZNICZE		
<i>Inhibitory proteazy (PI)</i>		
atazanawir, rytonawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 41% raltegrawir C_{12h} ↑ 77% raltegrawir C_{max} ↑ 24% (hamowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
typranawir, rytonawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 24% raltegrawir C_{12h} ↓ 55% raltegrawir C_{max} ↓ 18% (indukowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
efawirenz (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 36% raltegrawir C_{12h} ↓ 21% raltegrawir C_{max} ↓ 36% (indukowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
etrawiryna (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 10% raltegrawir C_{12h} ↓ 34% raltegrawir C_{max} ↓ 11% (indukowanie UGT1A1) etrawiryna AUC ↑ 10% etrawiryna C_{12h} ↑ 17% etrawiryna C_{max} ↑ 4%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani etrawiryny.
<i>Nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</i>		
fumaran dizoproksylu tenofowiru (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 49% raltegrawir C_{12h} ↑ 3% raltegrawir C_{max} ↑ 64% (mechanizm interakcji nieznany) tenofowir AUC ↓ 10% tenofowir C_{24h} ↓ 13% tenofowir C_{max} ↓ 23%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani fumaranu dizoproksylu tenofowiru.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Inhibitory CCR5</i>		
marawirok (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 37% raltegrawir C _{12 h} ↓ 28% raltegrawir C _{max} ↓ 33% (mechanizm interakcji nieznany) marawirok AUC ↓ 14% marawirok C _{12 h} ↓ 10% marawirok C _{max} ↓ 21%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani marawiroku.
PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C		
<i>NS3/4A inhibitory proteazy (PI)</i>		
boceprewir (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↑ 4% raltegrawir C _{12 h} ↓ 25% raltegrawir C _{max} ↑ 11% (mechanizm interakcji nieznany)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani boceprewiru.
LEKI PRZECIWBAKTERYJNE		
<i>Leki przeciwpłatkowe</i>		
ryfampicyna (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 40% raltegrawir C _{12 h} ↓ 61% raltegrawir C _{max} ↓ 38% (indukowanie UGT1A1)	Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężenia raltegrawiru w osoczu. Jeśli nie da się uniknąć stosowania jednocześnie z ryfampiciną, można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru (patrz punkt 4.4).
LEKI USPOKAJAJĄCE		
midazolam (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani midazolamu. Wyniki wskazują na to, że raltegrawir nie jest ani induktorem, ani inhibitorem CYP3A4, a zatem można się spodziewać, że nie wpływa na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami CYP3A4.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS SOLNY W ŻOŁĄDKU, ZAWIERAJĄCE KATIONY METALI		
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający wodorotlenki glinu i magnezu (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 49% raltegrawir C_{12 h} ↓ 63% raltegrawir C_{max} ↓ 44% <u>2 godziny przed raltegrawirem</u> raltegrawir AUC ↓ 51% raltegrawir C_{12 h} ↓ 56% raltegrawir C_{max} ↓ 51% <u>2 godziny po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 30% raltegrawir C_{12 h} ↓ 57% raltegrawir C_{max} ↓ 24% <u>6 godzin przed raltegrawirem</u> raltegrawir AUC ↓ 13% raltegrawir C_{12 h} ↓ 50% raltegrawir C_{max} ↓ 10% <u>6 godzin po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 11% raltegrawir C_{12 h} ↓ 49% raltegrawir C_{max} ↓ 10% (chelatacja kationów metali)	Leki zobojętniające kwas solny w żołądku, zawierające glin i magnez zmniejszają stężenia raltegrawiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez.
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający węglan wapnia (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 55% raltegrawir C_{12 h} ↓ 32% raltegrawir C_{max} ↓ 52% (chelatacja kationów metali)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
LEKI BLOKUJĄCE RECEPTORY H₂ I INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
omeprazol (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 37% raltegrawir C_{12 h} ↑ 24% raltegrawir C_{max} ↑ 51% (zwiększona rozpuszczalność)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
famotydyna (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 44% raltegrawir C_{12 h} ↑ 6% raltegrawir C_{max} ↑ 60% (zwiększona rozpuszczalność)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
etynyloestradiol norelgestromina (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	etynyloestradiol AUC ↓ 2% etynyloestradiol C_{max} ↑ 6% norelgestromina AUC ↑ 14% norelgestromina C_{max} ↑ 29%	Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania raltegrawiru ani hormonalnych środków antykoncepcyjnych [zawierających pochodne estrogenu i (lub) progesteronu].
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
metadon (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	metadon AUC ↔ metadon C_{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani metadonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania raltegrawiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały jego szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Raltegrawir nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Rejestr przypadków stosowania przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w ciąży

W celu monitorowania wpływu na matkę i dziecko w przypadku nieumyślnego zastosowania raltegrawiru w okresie ciąży, stworzono Rejestr przypadków stosowania przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w ciąży. Zachęca się lekarzy do wpisywania pacjentek do tego rejestru.

Podjmując decyzję o zastosowaniu przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszeniu ryzyka przeniesienia HIV na noworodka, jako zasadę przy ocenie bezpieczeństwa dla płodu należy brać pod uwagę zarówno dane uzyskane w badaniach na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy raltegrawir/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie raltegrawiru/metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Raltegrawir nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Zgodnie z ogólną zasadą zaleca się, aby matki zakażone HIV nie karmiły dzieci piersią, w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców i samic szczurów po podaniu dawek do 600 mg/kg mc.na dobę, które powodują 3-krotnie większą ekspozycję na produkt leczniczy w porównaniu do ekspozycji u ludzi, uzyskiwanej po podaniu zalecanych dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania schematów leczenia zawierających raltegrawir u pewnej liczby pacjentów zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Zawroty głowy mogą u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę, został oparty na połączonych danych dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych w dwóch badaniach klinicznych fazy III z udziałem leczonych wcześniej dorosłych pacjentów oraz jednego badania klinicznego fazy III z udziałem dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych. Podczas leczenia z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, w grupie pacjentów wcześniej leczonych obserwacja ogółem obejmowała 708 pacjentolat w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 244 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo; natomiast wśród pacjentów wcześniej nieleczonych całkowity okres obserwacji wynosił 1104 pacjentolat w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i 1036 pacjentolat w grupie otrzymującej efawirenz w dawce 600 mg przed snem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia były ból głowy i nudności, występujące u 5% lub więcej pacjentów. Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym był zespół reaktywacji immunologicznej.

W łącznej analizie dotyczącej wcześniej leczonych pacjentów, wskaźnik przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wyniósł 3,9% wśród pacjentów otrzymujących raltegrawir i OBT oraz 4,6% wśród pacjentów otrzymujących placebo i OBT. Odsetek nieleczonych wcześniej pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wynosił 5,0% u pacjentów przyjmujących raltegrawir z emtrycyabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru oraz 10,0% u pacjentów przyjmujących efawirenz, emtrycyabinę i fumaran dizoproksylu tenofowiru.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono, według klasyfikacji układów i narządów, działania niepożądane uznane przez badaczy za związane ze stosowaniem raltegrawiru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową), jak również działania niepożądane określone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstości występowania określono jako: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	opryszczka narządów płciowych, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka, zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, grypa, ropień węzła chłonnego, mięczak zakaźny, zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	niedokrwistość, niedokrwistość z niedoboru żelaza, ból węzłów chłonnych, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zespół reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość na produkt leczniczy, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Niezbyt często	zmniejszone łaknienie wyniszczenie, cukrzyca, dyslipidemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hiperlipidemia, żarłoczność, zwiększone łaknienie, nadmierne pragnienie, zaburzenia tkanki tłuszczowej
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyt często	niezwykłe sny, bezsenność, koszmary nocne, nietypowe zachowanie, depresja zaburzenia umysłowe, próby samobójcze, niepokój, stany splątania, obniżony nastrój, ciężka depresja, bezsenność śródnocna, zmiany nastroju, napad paniki, zaburzenia snu, myśli samobójcze, zachowania samobójcze (szczególnie u pacjentów z występującymi wcześniej chorobami psychicznymi)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwwretrowirusową)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy, ból głowy, nadpobudliwość psychoruchowa
	Niezbyt często	niepamięć, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, zaburzenia uwagi, zawroty głowy podczas zmiany pozycji ciała, zaburzenie smaku, nadmierna senność, niedoczulica, letarg, zaburzenia pamięci, migrena, neuropatia obwodowa, parestezje, senność, napięciowy ból głowy, drżenie, niska jakość snu
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Niezbyt często	szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kołatanie serca, bradykardia zatokowa, dodatkowe skurcze komorowe
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	dysfonia, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	rozdęcie brzucha, ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, niestrawność
	Niezbyt często	zapalenie żołądka, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, tkliwość uciskowa brzucha, dyskomfort w okolicy odbytniczo-odbytowej, zaparcia, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w nadbrzuszu, nadżerkowe zapalenie dwunastnicy, odbijanie się, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, bolesne połykanie, ostre zapalenie trzustki, wrzód żołądka, krwawienie z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	trądzik, łysienie, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, wychudzenie twarzy, nadmierne pocenie się, lipoatrofia, nabyta lipodystrofia, przerost tkanki tłuszczowej, poty nocne, świerzbieżka, świąd, świąd uogólniony, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne, pokrzywka, skóra pergaminowata, zespół Stevensa-Johnsona, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	ból stawów, zapalenie stawów, ból pleców, ból w boku, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni, ból szyi, osteopenia, ból kończyn, zapalenie ścięgna, rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	niewydolność nerek, zapalenie nerek, kamica nerkowa, moczenie nocne, torbiel nerki, zaburzenia czynności nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia, objawy menopauzalne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	zmęczenie, osłabienie, gorączka dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, obrzęk twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, uczucie zdenerwowania, złe samopoczucie, guzek podżuchwowy, obrzęki obwodowe, ból
Badania diagnostyczne	Często Niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, atypowe limfocyty, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy trzustkowej we krwi zmniejszenie całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo, występowanie glukozy w moczu, zwiększenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, zmniejszenie liczby płytek krwi, występowanie czerwonych krwinek w moczu, zwiększenie obwodu w talii, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie liczby białych krwinek
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe przedawkowanie

Opis wybranych działań niepożądanych

Wśród wcześniej leczonych pacjentów oraz pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy rozpoczęli terapię raltegrawirem w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, zgłoszono występowanie nowotworów złośliwych. Rodzaje i częstość występowania określonych

nowotworów były takie same, jak spodziewane w populacji osób z ciężkim upośledzeniem odporności. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego odnotowane w tych badaniach, było zbliżone w grupach otrzymujących raltegrawir i w grupach otrzymujących porównawcze produkty lecznicze.

U osób leczonych raltegrawirem obserwowano w badaniach laboratoryjnych nieprawidłowe wyniki oznaczeń aktywności kinazy kreatynowej stopnia 2-4. Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii lub rabdomiolizy lub u których istnieją czynniki predysponujące do ich wystąpienia, w tym przyjmowanie innych produktów leczniczych związanych z występowaniem tego rodzaju zaburzeń (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z ogólnie uznanymi czynnikami ryzyka, w zaawansowanym stadium zakażenia HIV lub długotrwale stosujących skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość ich występowania nie jest znana (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na patogeny oportunistyczne niewywołujące dotychczas żadnych lub tylko śladowe objawy. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

W przypadku każdego z poniższych klinicznych działań niepożądanych stwierdzono co najmniej jedno wystąpienie o przebiegu ciężkim: opryszczka narządów płciowych, niedokrwistość, zespół reaktywacji immunologicznej, depresja, zaburzenia umysłowe, próby samobójcze, zapalenie żołądka, zapalenie wątroby, niewydolność nerek, przypadkowe przedawkowanie.

W badaniach klinicznych, prowadzonych u pacjentów wcześniej leczonych, w grupie otrzymującej raltegrawir i darunawir częściej obserwowano wysypkę, niezależnie od przyczyny, niż u pacjentów leczonych raltegrawirem bez darunawiru lub darunawirem bez raltegrawiru. Wysypki, które zostały uznane przez badacza za związane z podawanymi lekami, występowały jednak z podobną częstością. Częstość występowania wysypki z dowolnej przyczyny, skorygowana z uwzględnieniem ekspozycji, wyniosła odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjentolat (ang. PYR, patient-years). W przypadku wysypki związanej z lekiem, wartości wyniosły odpowiednio 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 PYR. Wysypki obserwowane w badaniach klinicznych miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

Do badań fazy III mogli przystąpić pacjenci wcześniej lečení (N = 114/699 lub 16%; HBV=6%, HCV=9%, HBV+HCV=1%) oraz wcześniej nielečení (N = 34/563 lub 6%; HBV=4%, HCV=2%, HBV+HCV=0,2%) ze współistniejącym przewlekłym (lecz nie ostrym) aktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, pod warunkiem, że wyniki testów czynności wątroby na początku badania nie przekraczały 5-krotnie górnej granicy wartości prawidłowych. Na ogół profil bezpieczeństwa stosowania raltegrawiru u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów bez współistniejących zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, jednakże częstość nieprawidłowości w wynikach testów AspAT i AlAT była nieco wyższa w podgrupie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, dla obu grup badanych. W 96. tygodniu, u pacjentów wcześniej leczonych, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych co najmniej 2. stopnia w postaci podwyższenia aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do wartości początkowych stwierdzono odpowiednio u 29%, 34% i 13% pacjentów ze współistniejącymi zakażeniami, leczonych raltegrawirem oraz odpowiednio u 11%, 10% i 9% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegrawir. W 240. tygodniu, u pacjentów wcześniej nieleczonych nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych co najmniej 2. stopnia, w postaci podwyższenia aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do wartości początkowych stwierdzono odpowiednio u 22%, 44% i 17% pacjentów ze współistniejącymi

zakażeniami, leczonych raltegravirem oraz odpowiednio u 13%, 13% i 5% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegravir.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

Raltegravir w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi był przedmiotem badania IMPAACT P1066, przeprowadzonego z udziałem 126 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych przeciwretrowirusowo (patrz punkty 5.1 i 5.2). Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegraviru otrzymało 96 pacjentów.

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym, które wystąpiły do 48. tygodnia badania u 96 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących produkt leczniczy, były porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

U jednego pacjenta wystąpiły następujące związane z produktem leczniczym kliniczne działania niepożądane 3. stopnia: pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia zachowania i bezsenność; u jednego pacjenta wystąpiła ciężka, związana z produktem leczniczym wysypka alergiczna 2. stopnia.

U jednego pacjenta wystąpiły związane z produktem leczniczym nieprawidłowości w zakresie wyników badań laboratoryjnych (AspAT 4. stopnia i AlAT 3. stopnia), które uznano za ciężkie.

Niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat

W ramach badania IMPAACT P1066 raltegravir w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi był też badany u 26 niemowląt i małych dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat, z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym, które wystąpiły do 48. tygodnia badania u tych 26 niemowląt i małych dzieci przyjmujących produkt leczniczy, były porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

U jednego pacjenta wystąpiła ciężka, związana z produktem leczniczym wysypka alergiczna 3. stopnia, wskutek której przerwano leczenie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania raltegraviru.

W przypadku przedawkowania należy zastosować standardowe postępowanie podtrzymujące czynności życiowe, np. usunąć z przewodu pokarmowego niewchłonięty produkt leczniczy, monitorować stan kliniczny pacjenta (z uwzględnieniem elektrokardiogramu), a także w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające. Należy wziąć pod uwagę fakt, że raltegravir stosowany klinicznie ma postać soli potasowej. Nie wiadomo, w jakim stopniu możliwa jest eliminacja raltegraviru w wyniku dializoterapii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX08.

Mechanizm działania

Raltegrawir jest inhibitorem transferu łańcucha integrazy, działającym na ludzkie wirusy upośledzenia odporności (HIV-1). Raltegrawir hamuje aktywność katalityczną integrazy, enzymu kodowanego przez HIV, który jest niezbędny do replikacji wirusa. Zahamowanie aktywności integrazy zapobiega kowalencyjnemu włączeniu, czyli integracji genomu HIV do genomu komórki gospodarza. Genom HIV, który nie został zintegrowany, nie może kierować wytwarzaniem nowych zakaźnych cząsteczek wirusa, tak więc zahamowanie integracji zapobiega rozprzestrzenianiu się infekcji wirusowej.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Raltegrawir w stężeniu 31 ± 20 nM hamuje w 95% (IC₉₅) replikację HIV-1 (w porównaniu z hodowlą nieleczonych komórek zakażonych wirusem) w hodowli ludzkich komórek T-limfoidalnych zakażonych odmianą H9IIIB HIV-1, przystosowaną do linii komórkowej. Ponadto raltegrawir hamuje replikację wirusa w hodowli aktywowanych mitogenem ludzkich komórek jednojądrzastych z krwi obwodowej, zakażonych różnymi, pierwotnie klinicznymi izolatami HIV-1, w tym także izolatami z 5 podtypów wirusa innych niż podtyp B oraz izolatami opornymi na działanie inhibitorów odwrotnej transkryptazy i inhibitorów proteazy. W analizie jednego cyklu infekcyjnego raltegrawir wykazał działanie hamujące w odniesieniu do 23 izolatów HIV reprezentujących 5 podtypów wirusa innych niż podtyp B oraz 5 krążących form rekombinowanych, przy wartościach IC₅₀ mieszczących się w zakresie od 5 do 12 nM.

Oporność

U większości wirusów wyizolowanych od pacjentów, u których leczenie raltegrawirem zakończyło się niepowodzeniem, stwierdzono wysoki stopień oporności na raltegrawir wynikający z wystąpienia co najmniej dwóch mutacji. U większości obserwowano mutacje identyfikujące (ang. signature mutations) w pozycji aminokwasu 155 (zamiana N155 na H), aminokwasu 148 (zamiana Q148 na H, K lub R) lub aminokwasu 143 (zamiana Y143 na H, C lub R) z co najmniej jedną dodatkową mutacją integrazy (na przykład: L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutacje identyfikujące powodują zmniejszenie wrażliwości wirusa na działanie raltegrawiru, a wystąpienie dodatkowych mutacji powoduje dalsze zmniejszenie wrażliwości na raltegrawir. Do czynników wpływających na zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju oporności należały: niższa początkowa wiremia oraz stosowanie innych aktywnych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych. Mutacje odpowiedzialne za oporność na raltegrawir zwykle odpowiedzialne są również za oporność na elwitegrawir będący inhibitorem transferu łańcucha integrazy. Mutacje aminokwasu w pozycji 143 powodują większą oporność na raltegrawir niż elwitegrawir, natomiast mutacja E92Q powoduje większą oporność na elwitegrawir niż raltegrawir. Wirusy z mutacją aminokwasu w pozycji 148 wraz z jedną lub większą liczbą innych mutacji prowadzących do oporności na raltegrawir mogą również wykazywać klinicznie istotną oporność na dolutegrawir.

Doświadczenie kliniczne

Dowody na skuteczność raltegrawiru oparto na analizach danych z okresu 96 tygodni, pochodzących z dwóch randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo (BENCHMRK 1 oraz BENCHMRK 2, protokoły 018 oraz 019) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, oraz na analizie danych z okresu 240 tygodni, pochodzących z randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą z aktywnie leczoną grupą kontrolną (STARTMRK, protokół 021) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo.

Skuteczność

Pacjenci dorośli wcześniej leczeni

BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 (wieloośrodkowe randomizowane badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo), których celem była ocena bezpieczeństwa stosowania oraz działania przeciwtretowirusowego raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę, porównywanego z placebo podawanym w skojarzeniu z optymalną terapią podstawową (OBT), u pacjentów zakażonych HIV w wieku co najmniej 16 lat z udokumentowaną opornością na co najmniej 1 lek przeciwtretowirusowy z każdej z 3 grup (NRTI, NNRTI, PI). Przed randomizacją badacz wybrał rodzaj OBT w oparciu o dane z wcześniejszego leczenia oraz wyniki wykonanej w punkcie początkowym genotypowej i fenotypowej analizy oporności wirusa.

Charakterystyka demograficzna (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa pacjentów były porównywalne w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i w grupie placebo. Pacjenci wcześniej przyjmowali średnio 12 przeciwtretowirusowych produktów leczniczych przez średnio 10 lat. Schemat OBT uwzględniał średnio 4 i przeciwtretowirusowe produkty lecznicze.

Wyniki analizy danych z okresu 48 tygodni oraz 96 tygodni

Trwałe wyniki (z okresu 48 tygodni oraz 96 tygodni) dla pacjentów stosujących raltegrawir w zalecanej dawce wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę, pochodzące z zestawienia badań BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2, przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4

Wyniki oceny skuteczności w 48. oraz 96. tygodniu

BENCHMRK 1 i 2, dane połączone	48. tydzień		96. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Odsetek RNA HIV <400 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100 000 kopii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Liczba komórek CD4				
≤50 komórek/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 i ≤200 komórek/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 komórek/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
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 i powyżej	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Odsetek RNA HIV <50 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100 000 kopii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Liczba komórek CD4				
≤50 komórek/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 i ≤200 komórek/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 komórek/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)

BENCHMRK 1 i 2, dane połączone		48. tydzień		96. tydzień	
Parametr		Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]					
	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 i powyżej	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (95% CI), komórek/mm³					
Wszyscy pacjenci [†]		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Charakterystyka początkowa [‡]					
RNA HIV >100 000 kopii/ml		126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤100 000 kopii/ml		100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Liczba komórek CD4					
≤50 komórek/mm ³		121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 i ≤200 komórek/mm ³		104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
>200 komórek/mm ³		104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]					
	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 i powyżej	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odsetek pacjentów reagujących na leczenie i 95% przedziały ufności (CI).

[‡] W analizie według czynników prognostycznych, niepowodzenia wirusologiczne przeniesiono na koniec badania jako procent grup <400 i 50 kopii/ml. W analizie średniej zmiany liczby komórek CD4, w przypadku niepowodzeń wirusologicznych przyjęto wartości początkowe zgodnie z zasadą „baseline-carry-forward”.

[§] Wskaźnik wrażliwości genotypowej (ang. Genotypic Sensitivity Score, GSS) zdefiniowano jako całkowitą liczbę doustnych leków przeciwretrowirusowych zastosowanych w ramach optymalnej terapii podstawowej (OBT), wobec których izolowane od pacjenta wirusy wykazywały wrażliwość genotypową według wyników testu oporności genotypowej. Enfuwiryd, zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej enfuwirydem, zaliczono jako jeden lek aktywny w OBT. Podobnie darunawir, zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej darunawirem, zaliczono jako jeden lek aktywny w OBT.

Stosując raltegrawir, odpowiedź wirusologiczną (przyjęto, że jeśli pacjent nie ukończył badania, oznacza to niepowodzenie leczenia) oznaczającą miano RNA HIV <50 kopii/ml, osiągnięto u 61,7% pacjentów w 16. tygodniu, u 62,1% w 48. tygodniu i u 57,0% w 96. tygodniu. U niektórych pacjentów nastąpił nawrót wirerii pomiędzy 16. a 96. tygodniem. Czynniki związane z niepowodzeniem były: wysokie początkowe miano wirusa oraz brak przynajmniej jednej silnie działającej substancji czynnej w OBT.

Zmiana leczenia na raltegrawir

W badaniach SWITCHMRK 1 oraz SWITCHMRK 2 (protokoły 032 i 033) oceniano pacjentów zakażonych wirusem HIV poddanych terapii supresyjnej (w badaniu przesiewowym: RNA HIV <50 kopii/ml; stały schemat leczenia w okresie >3 miesięcy) z zastosowaniem lopinawiru w dawce 200 mg z rytonawirem w dawce 50 mg, 2 tabletki dwa razy na dobę, oraz co najmniej dwóch nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy: pacjentów losowo przydzielono w stosunku liczbowym 1:1 do grupy kontynuującej leczenie z zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem, 2 tabletki dwa razy na dobę (odpowiednio n=174 i n=178) lub do grupy przyjmującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę zamiast lopinawiru z rytonawirem (odpowiednio n=174 i n=176). Z udziału w badaniu nie wykluczono pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem wirusologicznym, nie istniały również ograniczenia pod względem liczby poprzednich terapii przeciwretrowirusowych.

Badania te zakończono po przeprowadzeniu analizy pierwszoplanowych punktów końcowych skuteczności w 24. tygodniu ze względu na brak wyników wskazujących na równoważność leczenia raltegrawirem z leczeniem lopinawirem z rytonawirem. W obu badaniach, w 24. tygodniu wykazano stałą supresję RNA HIV do poziomu poniżej 50 kopii/ml u 84,4% pacjentów z grupy przyjmującej

raltegrawir w porównaniu z 90,6% pacjentów z grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem (nieukończenie leczenia = brak powodzenia terapii). Konieczność podawania raltegrawiru z dwoma innymi aktywnymi produktami leczniczymi - patrz punkt 4.4.

Pacjenci dorośli wcześniej nieleczeni

W badaniu STARTMRK (wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywnie leczoną grupą kontrolną) oceniano bezpieczeństwo stosowania i aktywność przeciwretrowirusową raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z efawirenzem w dawce 600 mg przed snem, w skojarzeniu z podawanymi razem emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru, u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HIV o mianie RNA HIV powyżej 5000 kopii/ml. Randomizacja została rozwarstwiona w badaniu przesiewowym na podstawie miana RNA HIV ($\leq 50\,000$ kopii/ml oraz $> 50\,000$ kopii/ml), a także statusu zależnego od wirusa zapalenia wątroby typu B lub typu C (dodatni lub ujemny).

Dane demograficzne pacjentów (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa były porównywalne pomiędzy grupą przyjmującą raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i grupą otrzymującą efawirenz w dawce 600 mg przed snem.

Wyniki analiz danych z okresu 48 tygodni oraz 240 tygodni

W odniesieniu do głównego punktu końcowego skuteczności stosunek (%) pacjentów uzyskujących wynik badania RNA HIV < 50 kopii/ml w 48. tygodniu wyniósł 241/280 (86,1%) w grupie przyjmującej raltegrawir oraz 230/281 (81,9%) w grupie otrzymującej efawirenz. Różnica w wynikach leczenia (raltegrawir - efawirenz) wynosiła 4,2% (CI 95%: -1,9; 10,3) i wykazała, że raltegrawir jest nie gorszy od efawirenu (wartość p w odniesieniu do równoważności wynosi $< 0,001$). W 240. tygodniu różnica w wynikach leczenia (raltegrawir - efawirenz) wynosiła 9,5% (CI 95%: 1,7; 17,3). W Tabeli 5 przedstawiono wyniki leczenia uzyskane w 48. tygodniu oraz 240. tygodniu w badaniu STARTMRK u pacjentów otrzymujących raltegrawir w zalecanej dawce 400 mg dwa razy na dobę.

Tabela 5
Wyniki oceny skuteczności w 48. oraz 240. tygodniu

Badanie STARTMRK	48. tydzień		240. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)
Odsetek RNA HIV < 50 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV $> 100\,000$ kopii/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ kopii/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Liczba komórek CD4				
≤ 50 komórek/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 komórek/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtyp B wirusa	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtyp wirusa inny niż B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (CI 95%), komórki/mm³				
Wszyscy pacjenci [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV $> 100\,000$ kopii/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
$\leq 100\,000$ kopii/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Liczba komórek CD4				
≤ 50 komórek/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 komórek/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)

Badanie STARTMRK	48. tydzień		240. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)
Podtyp B wirusa	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Podtyp wirusa inny niż B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, od tej chwili przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie i 95-procentowe przedziały ufności (CI).

‡ W przypadku analizy według czynników prognostycznych niepowodzenia wirusologiczne przeniesiono procentowo <50 i 400 kopii/ml. W przypadku średniej zmiany liczby komórek CD4 wykorzystano analizę „carry forward” dla niepowodzenia wirusologicznego.

Uwagi: analiza oparta jest na wszystkich dostępnych danych.
Raltegrawir oraz efawirenz zastosowano w skojarzeniu ze schematem emtrycytabina i fumaran dizoproksylu tenofoviru.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

IMPAACT P1066 to otwarte wieloośrodkowe badanie fazy I/II, oceniające profil farmakokinetyczny, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność raltegrawiru u dzieci zakażonych wirusem HIV. Do badania włączono 126 uprzednio leczonych dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat. Pacjentów pogrupowano według wieku; w pierwszej kolejności do badania włączano młodzież, a potem sukcesywnie młodsze dzieci. Pacjenci przyjmowali tabletki 400 mg (wiek od 6 do 18 lat) lub tabletki do rozgryzania i żucia (wiek od 2 do mniej niż 12 lat). Raltegrawir podawano w skojarzeniu z optymalnym, podstawowym zestawem leków (OBR, ang. optimized background regimen).

Początkowy etap ustalania dawki obejmował intensywną ocenę farmakokinetyczną. Wyboru dawki dokonano po osiągnięciu podobnej ekspozycji na raltegrawir w osoczu i podobnych stężeń minimalnych, jak u dorosłych, przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa krótkoterminowego. Po dokonaniu wyboru dawki, do badania włączono dodatkowych pacjentów w celu dokonania oceny bezpieczeństwa długoterminowego, tolerancji i skuteczności. Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegrawiru otrzymało 96 pacjentów (patrz punkt 4.2).

Tabela 6

Badanie IMPAACT P1066 — charakterystyka początkowa i dane dotyczące skuteczności po 24 i 48 tygodniach (wiek od 2 do 18 lat)

Parametr	Populacja przyjmująca dawkę ostateczną	
	N=96	
Dane demograficzne		
Wiek (lata), mediana [zakres]	13 [2 – 18]	
Płeć męska	49%	
Rasa		
Biała	34%	
Czarna	59%	
Charakterystyka początkowa		
HIV-1 RNA w osoczu (log ₁₀ kopii/ml), średnia [zakres]	4,3 [2,7 - 6]	
Liczba komórek CD4 (komórek/mm ³), mediana [zakres]	481 [0 – 2361]	
Odsetek CD4, mediana [zakres]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100 000 kopii/ml	8%	
stadium B lub C zakażenia HIV wg CDC	59%	
Wcześniejsze stosowanie ART wg klasy		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Odpowiedź na leczenie	24. tydzień	48. tydzień
Spadek RNA HIV ≥1 log ₁₀ względem wartości początkowej lub <400 kopii/ml	72%	79%
HIV RNA <50 kopii/ml	54%	57%

Parametr	Populacja przyjmująca dawkę ostateczną	
	N=96	
Średnie zwiększenie liczby komórek CD4 (%) od wartości początkowej	119 komórek/mm ³ (3,8%)	156 komórek/mm ³ (4,6%)

Niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat

Do badania IMPAACT P1066 włączono też niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat z zakażeniem HIV, które wcześniej poddawane były leczeniu przeciwretrowirusowemu w ramach zapobiegania przeniesieniu zakażenia HIV z matki na dziecko i (lub) skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu w ramach leczenia zakażenia HIV. Raltegrawir stosowany był w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej podawanej niezależnie od posiłków w skojarzeniu z optymalnym podstawowym zestawem leków, w tym lopinawirem z rytonawirem u dwóch trzecich pacjentów.

Tabela 7

Badanie IMPAACT P1066 — charakterystyka początkowa i dane dotyczące skuteczności po 24 i 48 tygodniach (wiek od 4 tygodni do mniej niż 2 lat)

Parametr	N=26	
Dane demograficzne		
Wiek (tygodnie), mediana [zakres]	28 [4 - 100]	
Płeć męska	65%	
Rasa		
Biała	8%	
Czarna	85%	
Charakterystyka początkowa		
HIV-1 RNA w osoczu (log ₁₀ kopii/ml), średnia [zakres]	5,7 [3,1 - 7]	
Liczba komórek CD4 (komórek/mm ³), mediana [zakres]	1 400 [131 – 3 648]	
Odsetek CD4, mediana [zakres]	18,6% [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNA >100 000 kopii/ml	69%	
Stadium B lub C zakażenia HIV wg CDC	23%	
Wcześniejsze stosowanie ART wg klasy		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Odpowiedź na leczenie	24. tydzień	48. tydzień
Spadek RNA HIV ≥1 log ₁₀ względem wartości początkowej lub <400 kopii/ml	91%	85%
HIV RNA <50 kopii/ml	43%	53%
Średnie zwiększenie liczby komórek CD4 (%) od wartości początkowej	500 komórek/mm ³ (7,5%)	492 komórek/mm ³ (7,8%)
Niepowodzenie wirusologiczne	24. tydzień	48. tydzień
Brak odpowiedzi	0	0
Nawrót wirerii	0	4
Liczba pacjentów z dostępnymi danymi na temat genotypu*	0	2

*) U jednego pacjenta stwierdzono mutację w pozycji 155.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań raltegrawiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Jak wykazano u zdrowych ochotników, którym podawano raltegrawir doustnie na czczo w dawce jednorazowej, raltegrawir wchłania się szybko, przy czym wartość $t_{\max}$ wynosi około 3 godziny po podaniu. Wartości AUC i $C_{\max}$ raltegrawiru zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 mg do 1600 mg. Wartość $C_{12\text{ h}}$ raltegrawiru zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 do 800 mg i zwiększa się trochę słabiej niż proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 mg do 1600 mg. Nie ustalono proporcjonalności tych parametrów do dawki u leczonych pacjentów.

Podczas dawkowania produktu leczniczego dwa razy na dobę, farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągany jest szybko, w ciągu około 2 dni od podania pierwszej dawki. W analizie AUC i $C_{\max}$ obserwowano nieznaczną kumulację produktu leczniczego lub jej brak, natomiast w przypadku $C_{12\text{ h}}$ stwierdzono oznaki niewielkiej kumulacji. Nie ustalono bezwzględnej biodostępności raltegrawiru.

Raltegrawir można podawać niezależnie od posiłków. W decydujących badaniach bezpieczeństwa stosowania i skuteczności raltegrawiru, prowadzonych u pacjentów zakażonych HIV lek podawano niezależnie od posiłków. Podawanie raltegrawiru w dawkach wielokrotnych po posiłkach o umiarkowanej zawartości tłuszczu nie wpływało na AUC raltegrawiru w stopniu znaczącym klinicznie, przy czym AUC zwiększyło się o 13% w stosunku do wartości oznaczanej na czczo. Wartość $C_{12\text{ h}}$ raltegrawiru była wyższa o 66%, a wartość $C_{\max}$ o 5% w przypadku podania produktu leczniczego po posiłku o umiarkowanej zawartości tłuszczu, w porównaniu z wartościami oznaczanymi na czczo. Podawanie raltegrawiru po posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu wiązało się z około dwukrotnym zwiększeniem AUC i $C_{\max}$ oraz z 4,1-krotnym zwiększeniem $C_{12\text{ h}}$. Podawanie raltegrawiru po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu wiązało się ze zmniejszeniem AUC i $C_{\max}$ odpowiednio o 46% i 52%; wartość $C_{12\text{ h}}$ w zasadzie nie uległa zmianie. Wydaje się, że pokarm zwiększa zmienność parametrów farmakokinetycznych w porównaniu z wartościami oznaczanymi na czczo.

Ogólnie obserwowano znaczną zmienność parametrów farmakokinetycznych raltegrawiru. W przypadku $C_{12\text{ h}}$ w badaniach BENCHMRK 1 i 2 współczynnik zmienności (ang. coefficient of variation, CV) międzyosobniczej wyniósł 212%, a współczynnik zmienności wewnątrzosobniczej wyniósł 122%. Przyczyną takiej zmienności mogą być różnice wynikające z jednoczesnego podawania pokarmu oraz innych produktów leczniczych.

Dystrybucja

Raltegrawir w około 83% wiąże się z białkami osocza ludzkiego w zakresie stężeń od 2 do 10 μM . Raltegrawir łatwo przenika przez łożysko u szczurów, ale nie przenika w znacznym stopniu do mózgu.

W dwóch badaniach, przeprowadzonych u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 i przyjmujących raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę, raltegrawir był łatwo wykrywany w płynie mózgowo-rdzeniowym. W pierwszym badaniu ($n=18$) mediana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 5,8% (zakres od 1 do 53,5%) odpowiadającego mu stężenia w osoczu. W drugim badaniu ($n=16$) mediana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 3% (zakres od 1 do 61%) odpowiadającego mu stężenia w osoczu. Te wartości median są w przybliżeniu od 3 do 6-krotnie mniejsze od wartości wolnej frakcji raltegrawiru w osoczu.

Metabolizm i wydalanie

Pozorny końcowy okres półtrwania raltegrawiru wynosi około 9 godzin, przy czym za większą część AUC odpowiada krótsza faza α -okresu półtrwania (~ 1 godzina). Po podaniu doustnie dawki znakowanego radioaktywnie raltegrawiru, około 51 i 32% podanej dawki wydalane było odpowiednio z kałem i moczem. W kale znajdował się tylko raltegrawir, który w większości przypuszczalnie pochodził z hydrolizy glukuronianu raltegrawiru wydzielanego do żółci, co obserwowano u zwierząt

w badaniach przedklinicznych. W moczu wykryto dwa składniki – raltegrawir i glukuronian raltegrawiru, które stanowiły odpowiednio około 9 i 23% podanej dawki. We krwi krążącej znajdował się głównie raltegrawir, który stanowił około 70% całkowitej radioaktywności; pozostała radioaktywność w osoczu pochodziła z glukuronianu raltegrawiru. W badaniach z użyciem inhibitorów chemicznych wybiórczych w stosunku do izoform oraz UDP-glukuronylotransferaz (UGT) wykazujących ekspresję w cDNA stwierdzono, że UGT1A1 jest głównym enzymem warunkującym tworzenie się glukuronianu raltegrawiru. Tak więc dane wskazują na to, że raltegrawir u ludzi usuwany jest głównie w mechanizmie glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Polimorfizm UGT1A1

W porównaniu danych 30 osób z genotypem *28/*28 z danymi 27 osób z genotypem naturalnym („dzikim”), stosunek średnich geometrycznych (90% CI) AUC wyniósł 1,41 (0,96, 2,09), a stosunek średnich geometrycznych C_{12h} wyniósł 1,91 (1,43, 2,55). Nie jest konieczna modyfikacja dawki u osób ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1 z powodu polimorfizmu genetycznego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Na podstawie wyników badania porównującego różne postaci produktu leczniczego, przeprowadzonego z udziałem zdrowych dorosłych ochotników stwierdzono, że biodostępność po podaniu doustnym w przypadku tabletki do rozgryzania i żucia oraz w przypadku granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej jest większa od obserwowanej w przypadku tabletki 400 mg. W tym badaniu podanie tabletki do rozgryzania i żucia z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu spowodowało zmniejszenie AUC o średnio 6%, zmniejszenie C_{max} o 62% oraz zwiększenie C_{12h} o 188% w porównaniu do podania produktu leczniczego na czczo. Podawanie tabletki do rozgryzania i żucia z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie ma wpływu na farmakokinetykę raltegrawiru w stopniu istotnym klinicznie, zatem tabletki do rozgryzania i żucia mogą być podawane niezależnie od posiłków. Nie badano wpływu pokarmu w przypadku stosowania granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabela 8 przedstawia parametry farmakokinetyczne dla tabletki 400 mg, tabletki do rozgryzania i żucia oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w zależności od masy ciała.

Tabela 8

Parametry farmakokinetyczne raltegrawiru po podaniu dawek wymienionych w punkcie 4.2 — badanie IMPAACT P1066

Masa ciała	Postać	Dawka	N*	Średnia geometryczna (%CV [†]) AUC _{0-12 h} (μM•h)	Średnia geometryczna (%CV [†]) C_{12h} (nM)
≥25 kg	Tabletka powlekana	400 mg dwa razy na dobę	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tabletka do rozgryzania i żucia	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz dawkowanie w Tabeli 1	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 do mniej niż 25 kg	Tabletka do rozgryzania i żucia	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz dawkowanie w Tabeli 2	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 do mniej niż 20 kg	Zawiesina doustna	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz tabela dawkowania dotycząca granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej	19	24,5 (43%)	113 (69%)

* Liczba pacjentów, u których przeprowadzono intensywną ocenę farmakokinetyczną (PK) po podaniu ostatecznej zalecanej dawki.

† Geometryczny współczynnik zmienności.

Nie ustalono farmakokinetyki raltegrawiru u niemowląt w wieku poniżej 4 tygodni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu wieku na farmakokinetykę raltegrawiru w badanym zakresie (19 do 84 lat, z kilkoma pacjentami w wieku powyżej 65 lat).

Płeć, rasa i BMI

Nie stwierdzono u dorosłych żadnych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki zależnych od płci, rasy czy wskaźnika masy ciała (ang. body mass index, BMI).

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy produktu leczniczego w postaci niezmienionej stanowi drugorzędną drogę eliminacji. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki u dorosłych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i u osób zdrowych (patrz punkt 4.2). Ze względu na to, że nie wiadomo w jakim stopniu raltegrawir jest eliminowany w wyniku dializ, należy unikać podawania produktu leczniczego przed sesją dializoterapii.

Zaburzenia czynności wątroby

Raltegrawir eliminowany jest głównie w procesie glukuronidacji w wątrobie. Nie stwierdzono u dorosłych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby i u osób zdrowych. Nie badano wpływu ciężkiej niewydolności wątroby na farmakokinetykę raltegrawiru (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono niekliniczne badania toksykologiczne raltegrawiru, w tym także konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksyczności rozwojowej i toksyczności u młodych u myszy, szczurów, psów i królików. Działania występujące po narażeniu przekraczającym w stopniu wystarczającym narażenie obserwowane w warunkach klinicznych wskazują na brak szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Mutagenność

W testach mutagenozy bakteryjnej (Ames) *in vitro*, w analizie *in vitro* fragmentacji DNA przez wymywanie przez filtr zasadowy ani w badaniach aberracji chromosomowej w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono oznak mutagenności czy genotoksyczności.

Rakotwórczość

Badanie rakotwórczości raltegrawiru u myszy nie wykazało potencjału rakotwórczego. Podczas podawania w najwyższej dawce, wynoszącej 400 mg/kg mc./dobę u samic i 250 mg/kg mc./dobę u samców, stopień narażenia organizmu na działanie leku był zbliżony do obserwowanego podczas podawania dawki klinicznej wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę. U szczurów stwierdzono występowanie nowotworowych zmian litych (rak płaskonabłonkowy) nosa lub nosogardzieli podczas podawania leku w dawce wynoszącej 300 i 600 mg/kg mc./dobę samicom i 300 mg/kg mc./dobę samcom. Te zmiany nowotworowe mogły być rezultatem miejscowej depozycji produktu leczniczego i (lub) wskutek jego wdychania, na błonach śluzowych nosa lub nosogardzieli, a następnie przewlekłego podrażnienia i stanu zapalnego, występujących podczas podawania produktu do jamy ustnej szczurów przez zgłębnik; prawdopodobnie zjawisko to ma ograniczone znaczenie kliniczne, biorąc pod uwagę sposób podawania produktu leczniczego przewidziany u ludzi. Po podaniu dawki NOAEL stopień narażenia na działanie produktu leczniczego był podobny, jak podczas podawania

dawki klinicznej wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę. Wyniki standardowych badań genotoksyczności, oceniających działanie mutagenne i klastogenne, były ujemne.

Toksyczność rozwojowa

W badaniach toksyczności rozwojowej u szczurów i królików, raltegrawir nie wykazywał działań teratogennych. U noworodków samic szczurów, u których określone na podstawie wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$ narażenie na raltegrawir około 4,4-krotnie przekraczało narażenie występujące u ludzi, przyjmujących produkt leczniczy w dawce 400 mg 2 razy na dobę, obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania dodatkowych żeber. Nie stwierdzono toksyczności rozwojowej w przypadku narażenia 3,4-krotnie przekraczającego narażenie występujące u ludzi, przyjmujących produkt leczniczy w dawce 400 mg 2 razy na dobę, określone na podstawie wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$ (patrz punkt 4.6). Nie obserwowano podobnych wyników w badaniach na królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka do rozgryzania i żucia 25 mg

- Hydroksypropyloceluloza
- Sukraloza
- Sacharyna sodowa
- Sodu cytrynian dwuwodny
- Mannitol
- Sól monoamonowa kwasu glicyryzynowego
- Sorbitol (E420)
- Fruktaza
- Aromat bananowy
- Aromat pomarańczowy
- Aromat maskujący
- Aspartam (E951)
- Krospowidon, typ A
- Sodu stearylofumarat
- Magnezu stearynian
- Hypromeloza 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etyloceluloza 20 cP
- Amonu wodorotlenek
- Triglicerydy średniołańcuchowe
- Kwas oleinowy
- Żelaza tlenek żółty

Tabletka do rozgryzania i żucia 100 mg

- Hydroksypropyloceluloza
- Sukraloza
- Sacharyna sodowa
- Sodu cytrynian dwuwodny
- Mannitol
- Sól monoamonowa kwasu glicyryzynowego
- Sorbitol (E420)
- Fruktaza
- Aromat bananowy
- Aromat pomarańczowy
- Aromat maskujący
- Aspartam (E951)
- Krospowidon, typ A

- Sodu stearylofumarany
- Magnezu stearynian
- Hypromeloza 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etyloceluloza 20 cP
- Amonu wodorotlenek
- Triglicerydy średniołańcuchowe
- Kwas oleinowy
- Żelaza tlenek czerwony
- Żelaza tlenek żółty

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu, zabezpieczającym przed dostępem dzieci, z wewnętrznym uszczelnieniem i osuszającym żel krzemionkowym: 60 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 maja 2014

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ISENTRESS 100 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 100 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej). Po rekonstytucji zawiesina doustna ma stężenie 20 mg/ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera około: 0,5 mg fruktozy, 1,5 mg sorbitolu i 4,7 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Ziarnisty proszek o barwie od białej do prawie białej mogący zawierać żółte lub beżowe do jasnobrązowych cząstki stałe, w jednorazowej saszetce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ISENTRESS jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych, młodzieży, dzieci, małych dzieci i niemowląt w wieku od 4 tygodni (patrz punkty 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

ISENTRESS należy stosować w skojarzeniu z innymi aktywnymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (ang. anti-retroviral therapies, ART) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Tabletek o mocy 400 mg lub tabletek o mocy 600 mg nie należy zastępować granulem do sporządzania zawiesiny doustnej ani tabletkami do rozgryzania i żucia, ponieważ postacie mają różne profile farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej oraz tabletek do rozgryzania i żucia u młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) i u osób dorosłych zakażonych HIV.

Niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni

Dawkowanie uzależnione jest od masy ciała począwszy od wieku 4 tygodni i masy ciała wynoszącej 3 kg, zgodnie z Tabelą 1. Pacjenci mogą przyjmować produkt w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, dopóki ich masa ciała będzie poniżej 20 kg.

U pacjentów o masie ciała od 11 do 20 kg można stosować albo granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, albo tabletkę do rozgryzania i żucia, zgodnie z Tabelą 1 (patrz punkt 5.2). W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat dawkowania należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej tabletek do rozgryzania i żucia.

Tabela 1

Zalecana dawka* produktu leczniczego ISENTRESS w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej i produktu leczniczego ISENTRESS w postaci tabletek do rozgryzania i żucia u dzieci o masie ciała wynoszącej mniej niż 25 kg

Masa ciała (kg)	Objętość (dawka) zawiesiny do podania	Liczba tabletek do rozgryzania i żucia
3 do mniej niż 4	1 ml (20 mg) dwa razy na dobę	
4 do mniej niż 6	1,5 ml (30 mg) dwa razy na dobę	
6 do mniej niż 8	2 ml (40 mg) dwa razy na dobę	
8 do mniej niż 11	3 ml (60 mg) dwa razy na dobę	
11 do mniej niż 14 [†]	4 ml (80 mg) dwa razy na dobę	3 x 25 mg dwa razy na dobę
14 do mniej niż 20 [†]	5 ml (100 mg) dwa razy na dobę	1 x 100 mg dwa razy na dobę
20 do mniej niż 25		1,5 x 100 mg [‡] dwa razy na dobę
* Zalecenie dotyczące dawkowania na podstawie masy ciała dla tabletki do rozgryzania i żucia oraz dla zawiesiny doustnej oparto na dawce wynoszącej około 6 mg/kg mc./dawkę dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2). [†] Jeśli masa ciała wynosi od 11 do 20 kg, można stosować którąkolwiek z wymienionych dwóch postaci. [‡] Tabletkę do rozgryzania i żucia o mocy 100 mg można podzielić na dwie równe dawki 50 mg. Kiedy jest to możliwe, należy jednak unikać łamania tabletek.		

Po podaniu wymaganej objętości z 5-mililitrowej strzykawki z rozpuszczoną zawiesiną raltegrawiru pozostałej części produktu leczniczego w postaci zawiesiny nie można ponownie stosować i należy ją wyrzucić (patrz punkt 6.6).

Maksymalna dawka zawiesiny doustnej to 100 mg dwa razy na dobę.

Każda jednorazowa saszetka zawiera 100 mg raltegrawiru, który należy zawiesić w 5 ml wody, uzyskując stężenie końcowe wynoszące 20 mg na ml.

Pacjentów należy poinformować, aby przychodzili na umówione wizyty, ponieważ dawkowanie produktu leczniczego ISENTRESS powinno być modyfikowane w miarę wzrostu dziecka.

Inne dostępne postacie farmaceutyczne i moce produktu

Produkt leczniczy ISENTRESS jest dostępny również w postaci tabletek o mocy 400 mg przeznaczonych do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg i będących w stanie połykać tabletki. W przypadku pacjentów o masie ciała co najmniej 25 kg niebędących w stanie połykać tabletki należy rozważyć użycie tabletki do rozgryzania i żucia. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat dawkowania należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej tabletek o mocy 400 mg oraz tabletek do rozgryzania i żucia.

Dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży (o masie ciała co najmniej 40 kg) produkt leczniczy ISENTRESS jest dostępny również w postaci tabletek o mocy 600 mg podawanych w dawce 1200 mg (dwie tabletki 600 mg) raz na dobę, przeznaczonych dla pacjentów wcześniej nieleczonych lub pacjentów, u których uzyskano supresję wirusologiczną podczas wcześniejszego stosowania produktu leczniczego ISENTRESS w postaci tabletek 400 mg podawanych dwa razy na dobę. Tabletek o mocy 400 mg nie należy stosować w celu podania dawki 1200 mg raz na dobę. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat dawkowania należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej tabletek 600 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące stosowania raltegrawiru u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego ISENTRESS w tej populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego ISENTRESS u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u niemowląt w wieku poniżej 4 tygodni. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy ISENTRESS granulat do sporządzania zawiesiny doustnej można podawać niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Szczegółowe informacje na temat przygotowywania i podawania zawiesiny, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Pacjentom należy wyjaśnić, że aktualnie leczenie przeciwretrowirusowe nie powoduje całkowitego wyleczenia zakażenia HIV, nie dowiedziono także, że zapobiega przeniesieniu HIV na inne osoby przez kontakt z krwią. Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą leczenia przeciwretrowirusowego znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Raltegrawir ma stosunkowo niską barierę genetyczną oporności. Z tego względu, kiedy to tylko możliwe, raltegrawir należy podawać w skojarzeniu z dwoma innymi aktywnymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, aby zminimalizować prawdopodobieństwo niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności (patrz punkt 5.1).

Dane z badań klinicznych dotyczące stosowania raltegrawiru u pacjentów wcześniej nieleczonych ograniczone są do leczenia skojarzonego z zastosowaniem dwóch nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI) (emtrycytabiny oraz fumaranu dizoproksylu tenofowiru).

Depresja

Zgłaszano przypadki depresji, w tym myśli i zachowań samobójczych, zwłaszcza u pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, częstość występowania nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego jest większa. Pacjentów tych należy monitorować zgodnie z zasadami standardowej praktyki medycznej. Jeśli u tych pacjentów pojawią się objawy nasilenia choroby wątroby, należy rozważyć przerwę w leczeniu lub całkowite odstawienie leków.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, ryzyko wystąpienia ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych dotyczących wątroby jest zwiększone.

Martwica kości

Zgłaszano przypadki rozwoju martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV i (lub) długotrwale stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, chociaż uważa się, że etiologia schorzenia jest wieloczynnikowa (obejmuje stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie upośledzenie odporności i wyższe wartości wskaźnika masy ciała). Należy zalecić pacjentom, aby zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia bólu stawów, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem immunologicznym w chwili rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART), może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne, powodująca ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Reakcje takie obserwowano zwykle w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (patogen znany wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszelkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i w razie konieczności zastosowania odpowiedniego leczenia.

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

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez, prowadziło do zmniejszenia stężeń raltegrawiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi zawierającymi glin i (lub) magnez (patrz punkt 4.5).

Ryfampicyna

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania raltegrawiru jednocześnie z silnymi induktorami urydynodifosforanu glukuronylotransferazy (UGT) 1A1 (np. ryfampicyną). Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu; jej wpływ na skuteczność działania raltegrawiru nie jest znany. Jeśli jednak nie da się uniknąć stosowania leku jednocześnie z ryfampicyną, to u pacjentów dorosłych można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania raltegrawiru z ryfampicyną u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.5).

Miopatia i rabdomioliza

Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania raltegrawiru u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii czy

rabdomiolizy lub u których istnieją czynniki predysponujące do ich wystąpienia, w tym przyjmowanie innych produktów leczniczych związanych z występowaniem tego rodzaju zaburzeń (patrz punkt 4.8).

Ciężkie reakcje skórne i reakcje nadwrażliwości

Ciężkie, mogące zagrażać życiu oraz śmiertelne reakcje skórne opisywano w większości przypadków u pacjentów przyjmujących raltegrawir jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których działanie wiąże się z tego typu reakcjami. Były to m.in. zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Zgłaszano także występowanie reakcji nadwrażliwości, charakteryzujących się wysypką, objawami ogólnoustrojowymi i niekiedy zaburzeniami czynności narządów, m.in. niewydolnością wątroby. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich reakcji skórnych lub reakcji nadwrażliwości (w tym m.in. ciężka wysypka lub wysypka z gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, zapalenie wątroby, eozynofilia, obrzęk naczynioruchowy), należy natychmiast przerwać stosowanie raltegrawiru oraz innych produktów leczniczych mogących wywoływać takie reakcje. Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz wątrobowych i rozpocząć stosowne leczenie. Jeśli po pojawieniu się ciężkiej wysypki opóźni się przerwanie stosowania raltegrawiru oraz innych produktów leczniczych mogących wywoływać takie reakcje, może wystąpić reakcja zagrażająca życiu.

Wysypka

U wcześniej leczonych pacjentów, którym podawano zestawy produktów leczniczych zawierające raltegrawir i darunawir, wysypka występowała częściej niż u pacjentów otrzymujących raltegrawir bez darunawiru lub darunawir bez raltegrawiru (patrz punkt 4.8).

Fruktoza i sacharoza

Produkt leczniczy ISENTRESS granulat do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera fruktozę, sorbitol i sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że raltegrawir nie jest substratem enzymów cytochromu P450 (CYP), nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 czy CYP3A, nie hamuje UDP-glukuronylotransferaz (ang. UDP glucuronosyltransferases, UGTs) 1A1 i 2B7, nie indukuje CYP3A4 ani nie hamuje procesów transportu, w których pośredniczy glikoproteina P. Na podstawie tych danych można stwierdzić, że wpływ raltegrawiru na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami tych enzymów lub glikoproteiny P jest mało prawdopodobny.

W oparciu o wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* ustalono, że raltegrawir eliminowany jest głównie w wyniku metabolicznej reakcji glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Obserwowano znaczną zmienność między- i wewnątrzsobniczą farmakokinetyki raltegrawiru.

Wpływ raltegrawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W badaniach dotyczących interakcji raltegrawir nie wywierał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę etrawiryny, marawiroku, fumaranu dizoproksylu tenofowiru, hormonalnych środków antykoncepcyjnych, metadonu, midazolamu lub boceprewiru.

W niektórych badaniach jednoczesne podawanie raltegrawiru z darunawirem powodowało nieznaczne zmniejszenie stężenia darunawiru w osoczu; mechanizm tego działania nie jest znany. Jednak wpływ raltegrawiru na stężenia darunawiru w osoczu wydaje się nie mieć znaczenia klinicznego.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę raltegrawiru

Biorąc pod uwagę, że raltegrawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A1, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania raltegrawiru jednocześnie z silnymi induktorami UGT1A1 (np. ryfampicyną). Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu; nie jest znany jej wpływ na skuteczność działania raltegrawiru. Jeśli jednak nie da się uniknąć stosowania leku jednocześnie z ryfampicyną, to u pacjentów dorosłych można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania raltegrawiru z ryfampicyną u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4). Nie jest znany wpływ innych silnych induktorów enzymów biorących udział w metabolizmie leków, takich jak fenytoina i fenobarbital, na UGT1A1. Słabsze induktory (np. efawirenz, newirapina, etrawiryna, ryfabutyna, glikokortykosteroidy, ziele dziurawca, pioglitazon) można podawać z zalecaną dawką raltegrawiru.

Jednoczesne stosowanie raltegrawiru z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami UGT1A1 (np. atazanawir), może powodować zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu. Słabsze inhibitory UGT1A1 (np. indynawir, sakwinawir) mogą także powodować zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu, ale w mniejszym stopniu niż atazanawir. Ponadto fumaran dizoproksylu tenofowiru może powodować zwiększenie stężenia raltegrawiru w osoczu, chociaż nie jest znany mechanizm tego zjawiska (patrz Tabela 2). W badaniach klinicznych, w ramach optymalnej terapii podstawowej, znaczna część pacjentów przyjmowała atazanawir i (lub) fumaran dizoproksylu tenofowiru, oba leki powodujące podwyższenie stężenia raltegrawiru w osoczu. Profil bezpieczeństwa u pacjentów przyjmujących atazanawir i (lub) fumaran dizoproksylu tenofowiru był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego u pacjentów niestosujących tych leków. Z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi dwuwartościowe kationy metali, może zmniejszać wchłanianie raltegrawiru przez chelatację, co powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu. Przyjęcie leku zobojętniającego kwas solny w żołądku, zawierającego glin i magnez w ciągu 6 godzin od podania raltegrawiru znacznie zmniejszało stężenia raltegrawiru w osoczu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez. Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekiem zobojętniającym kwas solny w żołądku, zawierającym węglan wapnia powodowało zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu, jednak to oddziaływanie nie jest uznawane za istotne klinicznie. Dlatego podczas jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi węglan wapnia, nie jest konieczna zmiana dawki raltegrawiru.

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z innymi lekami, powodującymi podwyższenie pH soku żołądkowego (np. omeprazolem i famotydyną) może powodować zwiększenie wchłaniania raltegrawiru, co będzie skutkowało jego zwiększonym stężeniem w osoczu (patrz Tabela 2). Profile bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z badań fazy III, przyjmujących inhibitory pompy protonowej lub antagonistów receptora H_2 były porównywalne z profilami obserwowanymi u pacjentów niezażywających tych leków zobojętniających. Z tego względu nie jest konieczna zmiana dawki raltegrawiru podczas stosowania inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptora H_2 .

Wszystkie badania interakcji przeprowadzono z udziałem pacjentów dorosłych.

Tabela 2
Dane dotyczące interakcji farmakokinetycznych

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PRZECIWRĘTROWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE		
<i>Inhibitory proteazy (PI)</i>		
atazanawir, rytonawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 41% raltegrawir C _{12 h} ↑ 77% raltegrawir C _{max} ↑ 24% (hamowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
typranawir, rytonawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 24% raltegrawir C _{12 h} ↓ 55% raltegrawir C _{max} ↓ 18% (indukowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
efawirenz (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 36% raltegrawir C _{12 h} ↓ 21% raltegrawir C _{max} ↓ 36% (indukowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
etrawiryna (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 10% raltegrawir C _{12 h} ↓ 34% raltegrawir C _{max} ↓ 11% (indukowanie UGT1A1) etrawiryna AUC ↑ 10% etrawiryna C _{12 h} ↑ 17% etrawiryna C _{max} ↑ 4%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani etrawiryny.
<i>Nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</i>		
fumaran dizoproksylu tenofowiru (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 49% raltegrawir C _{12 h} ↑ 3% raltegrawir C _{max} ↑ 64% (mechanizm interakcji nieznany) tenofowir AUC ↓ 10% tenofowir C _{24 h} ↓ 13% tenofowir C _{max} ↓ 23%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani fumaranu dizoproksylu tenofowiru.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Inhibitory CCR5</i>		
marawirok (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 37% raltegrawir C _{12 h} ↓ 28% raltegrawir C _{max} ↓ 33% (mechanizm interakcji nieznany) marawirok AUC ↓ 14% marawirok C _{12 h} ↓ 10% marawirok C _{max} ↓ 21%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani marawiroku.
PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C		
<i>NS3/4A inhibitory proteazy (PI)</i>		
boceprewir (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↑ 4% raltegrawir C _{12 h} ↓ 25% raltegrawir C _{max} ↑ 11% (mechanizm interakcji nieznany)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani boceprewiru.
LEKI PRZECIWBAKTERYJNE		
<i>Leki przeciwpłatkowe</i>		
ryfampicyna (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 40% raltegrawir C _{12 h} ↓ 61% raltegrawir C _{max} ↓ 38% (indukowanie UGT1A1)	Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężenia raltegrawiru w osoczu. Jeśli nie da się uniknąć stosowania jednocześnie z ryfampicyną, można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru (patrz punkt 4.4).
LEKI USPOKAJAJĄCE		
midazolam (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani midazolamu. Wyniki wskazują na to, że raltegrawir nie jest ani induktorem, ani inhibitorem CYP3A4, a zatem można się spodziewać, że nie wpływa na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami CYP3A4.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS SOLNY W ŻOŁĄDKU, ZAWIERAJĄCE KATIONY METALI		
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający wodorotlenki glinu i magnezu (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 49% raltegrawir C_{12 h} ↓ 63% raltegrawir C_{max} ↓ 44% <u>2 godziny przed raltegrawirem</u> raltegrawir AUC ↓ 51% raltegrawir C_{12 h} ↓ 56% raltegrawir C_{max} ↓ 51% <u>2 godziny po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 30% raltegrawir C_{12 h} ↓ 57% raltegrawir C_{max} ↓ 24% <u>6 godzin przed raltegrawirem</u> raltegrawir AUC ↓ 13% raltegrawir C_{12 h} ↓ 50% raltegrawir C_{max} ↓ 10% <u>6 godzin po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 11% raltegrawir C_{12 h} ↓ 49% raltegrawir C_{max} ↓ 10% (chelatacja kationów metali)	Leki zobojętniające kwas solny w żołądku, zawierające glin i magnez zmniejszają stężenia raltegrawiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez.
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający węglan wapnia (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 55% raltegrawir C_{12 h} ↓ 32% raltegrawir C_{max} ↓ 52% (chelatacja kationów metali)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
LEKI BLOKUJĄCE RECEPTORY H₂ I INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
omeprazol (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 37% raltegrawir C_{12 h} ↑ 24% raltegrawir C_{max} ↑ 51% (zwiększona rozpuszczalność)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
famotydyna (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 44% raltegrawir C_{12 h} ↑ 6% raltegrawir C_{max} ↑ 60% (zwiększona rozpuszczalność)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
etynyloestradiol norelgestromina (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	etynyloestradiol AUC ↓ 2% etynyloestradiol C_{max} ↑ 6% norelgestromina AUC ↑ 14% norelgestromina C_{max} ↑ 29%	Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania raltegrawiru ani hormonalnych środków antykoncepcyjnych [zawierających pochodne estrogeny i (lub) progesteronu].
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
metadon (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	metadon AUC ↔ metadon C_{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani metadonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania raltegrawiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały jego szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Raltegrawir nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Rejestr przypadków stosowania przeciwwretrowirusowych produktów leczniczych w ciąży

W celu monitorowania wpływu na matkę i dziecko w przypadku nieumyślnego zastosowania raltegrawiru w okresie ciąży, stworzono Rejestr przypadków stosowania przeciwwretrowirusowych produktów leczniczych w ciąży. Zachęca się lekarzy do wpisywania pacjentek do tego rejestru.

Podejmując decyzję o zastosowaniu przeciwwretrowirusowych produktów leczniczych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszeniu ryzyka przeniesienia HIV na noworodka, jako zasadę przy ocenie bezpieczeństwa dla płodu należy brać pod uwagę zarówno dane uzyskane w badaniach na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy raltegrawir/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie raltegrawiru/metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Raltegrawir nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Zgodnie z ogólną zasadą zaleca się, aby matki zakażone HIV nie karmiły dzieci piersią, w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców i samic szczurów po podaniu dawek do 600 mg/kg mc. na dobę, które powodują 3-krotnie większą ekspozycję na produkt leczniczy w porównaniu do ekspozycji u ludzi, uzyskiwanej po podaniu zalecanych dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania schematów leczenia zawierających raltegrawir u pewnej liczby pacjentów zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Zawroty głowy mogą u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę, został oparty na połączonych danych dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych w dwóch badaniach klinicznych fazy III z udziałem leczonych wcześniej dorosłych pacjentów oraz jednego badania klinicznego fazy III z udziałem dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych. Podczas leczenia z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, w grupie pacjentów wcześniej leczonych obserwacja ogółem obejmowała 708 pacjentolat w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 244 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo; natomiast wśród pacjentów wcześniej nieleczonych całkowity okres obserwacji wynosił 1104 pacjentolat w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i 1036 pacjentolat w grupie otrzymującej efawirenz w dawce 600 mg przed snem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia były ból głowy i nudności, występujące u 5% lub więcej pacjentów. Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym był zespół reaktywacji immunologicznej.

W łącznej analizie dotyczącej wcześniej leczonych pacjentów, wskaźnik przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wyniósł 3,9% wśród pacjentów otrzymujących raltegrawir i OBT oraz 4,6% wśród pacjentów otrzymujących placebo i OBT. Odsetek nieleczonych wcześniej pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wynosił 5,0% u pacjentów przyjmujących raltegrawir z emtrycyabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru oraz 10,0% u pacjentów przyjmujących efawirenz, emtrycyabinę i fumaran dizoproksylu tenofowiru.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono, według klasyfikacji układów i narządów, działania niepożądane uznane przez badaczy za związane ze stosowaniem raltegrawiru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową), jak również działania niepożądane określone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstości występowania określono jako: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	opryszczka narządów płciowych, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka, zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, grypa, ropień węzła chłonnego, mięczak zakaźny, zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	niedokrwistość, niedokrwistość z niedoboru żelaza, ból węzłów chłonnych, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zespół reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość na produkt leczniczy, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Niezbyt często	zmniejszone łaknienie wyniszczenie, cukrzyca, dyslipidemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hiperlipidemia, żarłoczność, zwiększone łaknienie, nadmierne pragnienie, zaburzenia tkanki tłuszczowej
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyt często	niezwykłe sny, bezsenność, koszmary nocne, nietypowe zachowanie, depresja zaburzenia umysłowe, próby samobójcze, niepokój, stany splątania, obniżony nastrój, ciężka depresja, bezsenność śródnocna, zmiany nastroju, napad paniki, zaburzenia snu, myśli samobójcze, zachowania samobójcze (szczególnie u pacjentów z występującymi wcześniej chorobami psychicznymi)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwwretrowirusową)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy, ból głowy, nadpobudliwość psychoruchowa
	Niezbyt często	niepamięć, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, zaburzenia uwagi, zawroty głowy podczas zmiany pozycji ciała, zaburzenie smaku, nadmierna senność, niedoczulica, letarg, zaburzenia pamięci, migrena, neuropatia obwodowa, parestezje, senność, napięciowy ból głowy, drżenie, niska jakość snu
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Niezbyt często	szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kołatanie serca, bradykardia zatokowa, dodatkowe skurcze komorowe
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	dysfonia, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	rozdęcie brzucha, ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, niestrawność
	Niezbyt często	zapalenie żołądka, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, tkliwość uciskowa brzucha, dyskomfort w okolicy odbytniczo-odbytowej, zaparcia, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w nadbrzuszu, nadżerkowe zapalenie dwunastnicy, odbijanie się, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, bolesne połykanie, ostre zapalenie trzustki, wrzód żołądka, krwawienie z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	trądzik, łysienie, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, wychudzenie twarzy, nadmierne pocenie się, lipoatrofia, nabyta lipodystrofia, przerost tkanki tłuszczowej, poty nocne, świerzbieżka, świąd, świąd uogólniony, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne, pokrzywka, skóra pergaminowata, zespół Stevensa-Johnsona, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwwirusową)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	ból stawów, zapalenie stawów, ból pleców, ból w boku, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni, ból szyi, osteopenia, ból kończyn, zapalenie ścięgna, rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	niewydolność nerek, zapalenie nerek, kamica nerkowa, moczenie nocne, torbiel nerki, zaburzenia czynności nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia, objawy menopauzalne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	zmęczenie, osłabienie, gorączka dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, obrzęk twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, uczucie zdenerwowania, złe samopoczucie, guzek podżuchwowy, obrzęki obwodowe, ból
Badania diagnostyczne	Często Niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, atypowe limfocyty, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy trzustkowej we krwi zmniejszenie całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo, występowanie glukozy w moczu, zwiększenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, zmniejszenie liczby płytek krwi, występowanie czerwonych krwinek w moczu, zwiększenie obwodu w talii, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie liczby białych krwinek
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe przedawkowanie

Opis wybranych działań niepożądanych

Wśród wcześniej leczonych pacjentów oraz pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy rozpoczęli terapię raltegrawirem w skojarzeniu z innymi przeciwwirusowymi produktami leczniczymi,

zgłoszono występowanie nowotworów złośliwych. Rodzaje i częstość występowania określonych nowotworów były takie same, jak spodziewane w populacji osób z ciężkim upośledzeniem odporności. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego odnotowane w tych badaniach, było zbliżone w grupach otrzymujących raltegrawir i w grupach otrzymujących porównawcze produktu lecznicze.

U osób leczonych raltegrawirem obserwowano w badaniach laboratoryjnych nieprawidłowe wyniki oznaczeń aktywności kinazy kreatynowej stopnia 2-4. Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii lub rabdomiolizy lub u których istnieją czynniki predysponujące do ich wystąpienia, w tym przyjmowanie innych produktów leczniczych związanych z występowaniem tego rodzaju zaburzeń (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z ogólnie uznanymi czynnikami ryzyka, w zaawansowanym stadium zakażenia HIV lub długotrwale stosujących skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość ich występowania nie jest znana (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na patogeny oportunistyczne niewywołujące dotychczas żadnych lub tylko śladowe objawy. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

W przypadku każdego z poniższych klinicznych działań niepożądanych stwierdzono co najmniej jedno wystąpienie o przebiegu ciężkim: opryszczka narządów płciowych, niedokrwistość, zespół reaktywacji immunologicznej, depresja, zaburzenia umysłowe, próby samobójcze, zapalenie żołądka, zapalenie wątroby, niewydolność nerek, przypadkowe przedawkowanie.

W badaniach klinicznych, prowadzonych u pacjentów wcześniej leczonych, w grupie otrzymującej raltegrawir i darunawir częściej obserwowano wysypkę, niezależnie od przyczyny, niż u pacjentów leczonych raltegrawirem bez darunawiru lub darunawirem bez raltegrawiru. Wysypki, które zostały uznane przez badacza za związane z podawanymi lekami, występowały jednak z podobną częstością. Częstość występowania wysypki z dowolnej przyczyny, skorygowana z uwzględnieniem ekspozycji, wyniosła odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjentolat (ang. PYR, patient-years). W przypadku wysypki związanej z lekiem, wartości wyniosły odpowiednio 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 PYR. Wysypki obserwowane w badaniach klinicznych miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

Do badań fazy III mogli przystąpić pacjenci wcześniej leczeni ($N = 114/699$ lub 16%; HBV=6%, HCV=9%, HBV+HCV=1%) oraz wcześniej nieleczeni ($N = 34/563$ lub 6%; HBV=4%, HCV=2%, HBV+HCV=0,2%) ze współistniejącym przewlekłym (lecz nie ostrym) aktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, pod warunkiem, że wyniki testów czynności wątroby na początku badania nie przekraczały 5-krotnie górnej granicy wartości prawidłowych. Na ogół profil bezpieczeństwa stosowania raltegrawiru u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów bez współistniejących zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, jednakże częstość nieprawidłowości w wynikach testów AspAT i AlAT była nieco wyższa w podgrupie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, dla obu grup badanych. W 96. tygodniu, u pacjentów wcześniej leczonych, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych co najmniej 2. stopnia w postaci podwyższenia aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do wartości początkowych stwierdzono odpowiednio u 29%, 34% i 13% pacjentów ze współistniejącymi zakażeniami, leczonych raltegrawirem oraz odpowiednio u 11%, 10% i 9% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegrawir. W 240. tygodniu, u pacjentów wcześniej nieleczonych nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych co najmniej 2. stopnia, w postaci podwyższenia aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do

wartości początkowych stwierdzono odpowiednio u 22%, 44% i 17% pacjentów ze współistniejącymi zakażeniami, leczonych raltegravirem oraz odpowiednio u 13%, 13% i 5% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegravir.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

Raltegravir w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi był przedmiotem badania IMPAACT P1066, przeprowadzonego z udziałem 126 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych przeciwretrowirusowo (patrz punkty 5.1 i 5.2). Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegraviru otrzymało 96 pacjentów.

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym, które wystąpiły do 48. tygodnia badania u 96 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących produkt leczniczy, były porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

U jednego pacjenta wystąpiły następujące związane z produktem leczniczym kliniczne działania niepożądane 3. stopnia: pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia zachowania i bezsenność; u jednego pacjenta wystąpiła ciężka, związana z produktem leczniczym wysypka alergiczna 2. stopnia.

U jednego pacjenta wystąpiły związane z produktem leczniczym nieprawidłowości w zakresie wyników badań laboratoryjnych (AspAT 4. stopnia i AlAT 3. stopnia), które uznano za ciężkie.

Niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat

W ramach badania IMPAACT P1066 raltegravir w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi był też badany u 26 niemowląt i małych dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat, z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym, które wystąpiły do 48. tygodnia badania u tych 26 niemowląt i małych dzieci przyjmujących produkt leczniczy, były porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

U jednego pacjenta wystąpiła ciężka, związana z produktem leczniczym wysypka alergiczna 3. stopnia, wskutek której przerwano leczenie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania raltegraviru.

W przypadku przedawkowania należy zastosować standardowe postępowanie podtrzymujące czynności życiowe, np. usunąć z przewodu pokarmowego niewchłonięty produkt leczniczy, monitorować stan kliniczny pacjenta (z uwzględnieniem elektrokardiogramu), a także w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające. Należy wziąć pod uwagę fakt, że raltegravir stosowany klinicznie ma postać soli potasowej. Nie wiadomo, w jakim stopniu możliwa jest eliminacja raltegraviru w wyniku dializoterapii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX08.

Mechanizm działania

Raltegrawir jest inhibitorem transferu łańcucha integrazy, działającym na ludzkie wirusy upośledzenia odporności (HIV-1). Raltegrawir hamuje aktywność katalityczną integrazy, enzymu kodowanego przez HIV, który jest niezbędny do replikacji wirusa. Zahamowanie aktywności integrazy zapobiega kowalencyjnemu włączeniu, czyli integracji genomu HIV do genomu komórki gospodarza. Genom HIV, który nie został zintegrowany, nie może kierować wytwarzaniem nowych zakaźnych cząsteczek wirusa, tak więc zahamowanie integracji zapobiega rozprzestrzenianiu się infekcji wirusowej.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Raltegrawir w stężeniu 31 ± 20 nM hamuje w 95% (IC₉₅) replikację HIV-1 (w porównaniu z hodowlą nieleczonych komórek zakażonych wirusem) w hodowli ludzkich komórek T-limfoidalnych zakażonych odmianą H9IIIB HIV-1, przystosowaną do linii komórkowej. Ponadto raltegrawir hamuje replikację wirusa w hodowli aktywowanych mitogenem ludzkich komórek jednojądrzastych z krwi obwodowej, zakażonych różnymi, pierwotnie klinicznymi izolatami HIV-1, w tym także izolatami z 5 podtypów wirusa innych niż podtyp B oraz izolatami opornymi na działanie inhibitorów odwrotnej transkryptazy i inhibitorów proteazy. W analizie jednego cyklu infekcyjnego raltegrawir wykazał działanie hamujące w odniesieniu do 23 izolatów HIV reprezentujących 5 podtypów wirusa innych niż podtyp B oraz 5 krążących form rekombinowanych, przy wartościach IC₅₀ mieszczących się w zakresie od 5 do 12 nM.

Oporność

U większości wirusów wyizolowanych od pacjentów, u których leczenie raltegrawirem zakończyło się niepowodzeniem, stwierdzono wysoki stopień oporności na raltegrawir wynikający z wystąpienia co najmniej dwóch mutacji. U większości obserwowano mutacje identyfikujące (ang. signature mutations) w pozycji aminokwasu 155 (zamiana N155 na H), aminokwasu 148 (zamiana Q148 na H, K lub R) lub aminokwasu 143 (zamiana Y143 na H, C lub R) z co najmniej jedną dodatkową mutacją integrazy (na przykład: L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutacje identyfikujące powodują zmniejszenie wrażliwości wirusa na działanie raltegrawiru, a wystąpienie dodatkowych mutacji powoduje dalsze zmniejszenie wrażliwości na raltegrawir. Do czynników wpływających na zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju oporności należały: niższa początkowa wiremia oraz stosowanie innych aktywnych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych. Mutacje odpowiedzialne za oporność na raltegrawir zwykle odpowiedzialne są również za oporność na elwitegrawir będący inhibitorem transferu łańcucha integrazy. Mutacje aminokwasu w pozycji 143 powodują większą oporność na raltegrawir niż elwitegrawir, natomiast mutacja E92Q powoduje większą oporność na elwitegrawir niż raltegrawir. Wirusy z mutacją aminokwasu w pozycji 148 wraz z jedną lub większą liczbą innych mutacji prowadzących do oporności na raltegrawir mogą również wykazywać klinicznie istotną oporność na dolutegrawir.

Doświadczenie kliniczne

Dowody na skuteczność raltegrawiru oparto na analizach danych z okresu 96 tygodni, pochodzących z dwóch randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo (BENCHMRK 1 oraz BENCHMRK 2, protokoły 018 oraz 019) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, oraz na analizie danych z okresu 240 tygodni, pochodzących z randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą z aktywnie leczoną grupą kontrolną (STARTMRK, protokół 021) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo.

Skuteczność

Pacjenci dorośli wcześniej leczeni

BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 (wieloośrodkowe randomizowane badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo), których celem była ocena bezpieczeństwa stosowania oraz działania przeciwtretowirusowego raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę, porównywanego z placebo podawanym w skojarzeniu z optymalną terapią podstawową (OBT), u pacjentów zakażonych HIV w wieku co najmniej 16 lat z udokumentowaną opornością na co najmniej 1 lek przeciwtretowirusowy z każdej z 3 grup (NRTI, NNRTI, PI). Przed randomizacją badacz wybrał rodzaj OBT w oparciu o dane z wcześniejszego leczenia oraz wyniki wykonanej w punkcie początkowym genotypowej i fenotypowej analizy oporności wirusa.

Charakterystyka demograficzna (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa pacjentów były porównywalne w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i w grupie placebo. Pacjenci wcześniej przyjmowali średnio 12 przeciwtretowirusowych produktów leczniczych przez średnio 10 lat. Schemat OBT uwzględniał średnio 4 przeciwtretowirusowe produkty lecznicze.

Wyniki analizy danych z okresu 48 tygodni oraz 96 tygodni

Trwałe wyniki (z okresu 48 tygodni oraz 96 tygodni) dla pacjentów stosujących raltegrawir w zalecanej dawce wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę, pochodzące z zestawienia badań BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2, przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3

Wyniki oceny skuteczności w 48. oraz 96. tygodniu

BENCHMRK 1 i 2, dane połączone	48. tydzień		96. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Odsetek RNA HIV <400 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100 000 kopii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Liczba komórek CD4				
≤50 komórek/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 i ≤200 komórek/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 komórek/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
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 i powyżej	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Odsetek RNA HIV <50 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100 000 kopii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Liczba komórek CD4				
≤50 komórek/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 i ≤200 komórek/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 komórek/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
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 i 2, dane połączone	48. tydzień		96. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
2 i powyżej	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (95% CI), komórek/mm³				
Wszyscy pacjenci [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤100 000 kopii/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Liczba komórek CD4				
≤50 komórek/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 i ≤200 komórek/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
>200 komórek/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Wynik oceny wrażliwości (GSS)				
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 i powyżej	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odsetek pacjentów reagujących na leczenie i 95% przedziały ufności (CI).

[‡] W analizie według czynników prognostycznych, niepowodzenia wirusologiczne przeniesiono na koniec badania jako procent grup <400 i 50 kopii/ml. W analizie średniej zmiany liczby komórek CD4, w przypadku niepowodzeń wirusologicznych przyjęto wartości początkowe zgodnie z zasadą „baseline-carry-forward”.

[§] Wskaźnik wrażliwości genotypowej (ang. Genotypic Sensitivity Score, GSS) zdefiniowano jako całkowitą liczbę doustnych leków przeciwretrowirusowych zastosowanych w ramach optymalnej terapii podstawowej (OBT), wobec których izolowane od pacjenta wirusy wykazywały wrażliwość genotypową według wyników testu oporności genotypowej. Enfuwirtd, zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej enfuwirtem, zaliczono jako jeden lek aktywny w OBT. Podobnie darunawir, zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej darunawirem, zaliczono jako jeden lek aktywny w OBT.

Stosując raltegrawir, odpowiedź wirusologiczną (przyjęto, że jeśli pacjent nie ukończył badania, oznacza to niepowodzenie leczenia) oznaczającą miano RNA HIV <50 kopii/ml, osiągnięto u 61,7% pacjentów w 16. tygodniu, u 62,1% w 48. tygodniu i u 57,0% w 96. tygodniu. U niektórych pacjentów nastąpił nawrót wirerii pomiędzy 16. a 96. tygodniem. Czynniki związane z niepowodzeniem były: wysokie początkowe miano wirusa oraz brak przynajmniej jednej silnie działającej substancji czynnej w OBT.

Zmiana leczenia na raltegrawir

W badaniach SWITCHMRK 1 oraz SWITCHMRK 2 (protokoły 032 i 033) oceniano pacjentów zakażonych wirusem HIV poddanych terapii supresyjnej (w badaniu przesiewowym: RNA HIV <50 kopii/ml; stały schemat leczenia w okresie >3 miesięcy) z zastosowaniem lopinawiru w dawce 200 mg z rytonawirem w dawce 50 mg, 2 tabletki dwa razy na dobę, oraz co najmniej dwóch nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy: pacjentów losowo przydzielono w stosunku liczbowym 1:1 do grupy kontynuującej leczenie z zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem, 2 tabletki dwa razy na dobę (odpowiednio n=174 i n=178) lub do grupy przyjmującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę zamiast lopinawiru z rytonawirem (odpowiednio n=174 i n=176). Z udziału w badaniu nie wykluczono pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem wirusologicznym, nie istniały również ograniczenia pod względem liczby poprzednich terapii przeciwretrowirusowych.

Badania te zakończono po przeprowadzeniu analizy pierwszoplanowych punktów końcowych skuteczności w 24. tygodniu ze względu na brak wyników wskazujących na równoważność leczenia raltegrawirem z leczeniem lopinawirem z rytonawirem. W obu badaniach, w 24. tygodniu wykazano stałą supresję RNA HIV do poziomu poniżej 50 kopii/ml u 84,4% pacjentów z grupy przyjmującej raltegrawir w porównaniu z 90,6% pacjentów z grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem (nieukończenie leczenia = brak powodzenia terapii). Konieczność podawania raltegrawiru z dwoma innymi aktywnymi produktami leczniczymi - patrz punkt 4.4.

Pacjenci dorośli wcześniej nieleczeni

W badaniu STARTMRK (wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i aktywnie leczoną grupą kontrolną) oceniano bezpieczeństwo stosowania i aktywność przeciwretrowirusową raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z efawirenzem w dawce 600 mg przed snem, w skojarzeniu z podawanymi razem emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru, u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HIV o mianie RNA HIV powyżej 5000 kopii/ml. Randomizacja została rozwarstwiona w badaniu przesiewowym na podstawie miana RNA HIV ($\leq 50\,000$ kopii/ml oraz $> 50\,000$ kopii/ml), a także statusu zależnego od wirusa zapalenia wątroby typu B lub typu C (dodatni lub ujemny).

Dane demograficzne pacjentów (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa były porównywalne pomiędzy grupą przyjmującą raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i grupą otrzymującą efawirenz w dawce 600 mg przed snem.

Wyniki analiz danych z okresu 48 tygodni oraz 240 tygodni

W odniesieniu do głównego punktu końcowego skuteczności stosunek (%) pacjentów uzyskujących wynik badania RNA HIV < 50 kopii/ml w 48. tygodniu wyniósł 241/280 (86,1%) w grupie przyjmującej raltegrawir oraz 230/281 (81,9%) w grupie otrzymującej efawirenz. Różnica w wynikach leczenia (raltegrawir - efawirenz) wynosiła 4,2% (CI 95%: -1,9; 10,3) i wykazała, że raltegrawir jest nie gorszy od efawirenu (wartość p w odniesieniu do równoważności wynosi $< 0,001$). W 240. tygodniu różnica w wynikach leczenia (raltegrawir - efawirenz) wynosiła 9,5% (CI 95%: 1,7; 17,3). W Tabeli 4 przedstawiono wyniki leczenia uzyskane w 48. tygodniu oraz 240. tygodniu w badaniu STARTMRK u pacjentów otrzymujących raltegrawir w zalecanej dawce 400 mg dwa razy na dobę.

Tabela 4
Wyniki oceny skuteczności w 48. oraz 240. tygodniu

Badanie STARTMRK	48. tydzień		240. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)
Odsetek RNA HIV < 50 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV $> 100\,000$ kopii/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ kopii/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Liczba komórek CD4				
≤ 50 komórek/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 komórek/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtyp B wirusa	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtyp wirusa inny niż B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (CI 95%), komórki/mm³				
Wszyscy pacjenci [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV $> 100\,000$ kopii/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
$\leq 100\,000$ kopii/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Liczba komórek CD4				
≤ 50 komórek/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 komórek/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtyp B wirusa	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Podtyp wirusa inny niż B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

Badanie STARTMRK	48. tydzień		240. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)
Parametr				

† W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, od tej chwili przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie i 95-procentowe przedziały ufności (CI).

‡ W przypadku analizy według czynników prognostycznych niepowodzenia wirusologicznego przeniesiono procentowo <50 i 400 kopii/ml. W przypadku średniej liczby komórek CD4 wykorzystano analizę „carry forward” dla niepowodzenia wirusologicznego.

Uwagi: analiza oparta jest na wszystkich dostępnych danych.
Raltegrawir oraz efawirenz zastosowano w skojarzeniu ze schematem emtrycytabina i fumaranu dizoproksylu tenofoviru.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

IMPAACT P1066 to otwarte wieloośrodkowe badanie fazy I/II, oceniające profil farmakokinetyczny, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność raltegrawiru u dzieci zakażonych wirusem HIV. Do badania włączono 126 uprzednio leczonych dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat. Pacjentów pogrupowano według wieku; w pierwszej kolejności do badania włączano młodzież, a potem sukcesywnie młodsze dzieci. Pacjenci przyjmowali tabletki 400 mg (wiek od 6 do 18 lat) lub tabletki do rozgryzania i żucia (wiek od 2 do mniej niż 12 lat). Raltegrawir podawano w skojarzeniu z optymalnym, podstawowym zestawem leków (OBR, ang. optimized background regimen).

Początkowy etap ustalania dawki obejmował intensywną ocenę farmakokinetyczną. Wyboru dawki dokonano po osiągnięciu podobnej ekspozycji na raltegrawir w osoczu i podobnych stężeń minimalnych, jak u dorosłych, przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa krótkoterminowego. Po dokonaniu wyboru dawki, do badania włączono dodatkowych pacjentów w celu dokonania oceny bezpieczeństwa długoterminowego, tolerancji i skuteczności. Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegrawiru otrzymało 96 pacjentów (patrz punkt 4.2).

Tabela 5

Badanie IMPAACT P1066 — charakterystyka początkowa i dane dotyczące skuteczności po 24 i 48 tygodniach (wiek od 2 do 18 lat)

Parametr	Populacja przyjmująca dawkę ostateczną	
	N=96	
Dane demograficzne		
Wiek (lata), mediana [zakres]	13 [2 – 18]	
Płeć męska	49%	
Rasa		
Biała	34%	
Czarna	59%	
Charakterystyka początkowa		
HIV-1 RNA w osoczu (log ₁₀ kopii/ml), średnia [zakres]	4,3 [2,7 - 6]	
Liczba komórek CD4 (komórek/mm ³), mediana [zakres]	481 [0 – 2361]	
Odsetek CD4, mediana [zakres]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100 000 kopii/ml	8%	
stadium B lub C zakażenia HIV wg CDC	59%	
Wcześniejsze stosowanie ART wg klasy		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Odpowiedź na leczenie	24. tydzień	48. tydzień
Spadek RNA HIV ≥1 log ₁₀ względem wartości początkowej		
lub <400 kopii/ml	72%	79%
HIV RNA <50 kopii/ml	54%	57%

Parametr	Populacja przyjmująca dawkę ostateczną	
	N=96	
Średnie zwiększenie liczby komórek CD4 (%) od wartości początkowej	119 komórek/mm ³ (3,8%)	156 komórek/mm ³ (4,6%)

Niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat

Do badania IMPAACT P1066 włączono też niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat z zakażeniem HIV, które wcześniej poddawane były leczeniu przeciwretrowirusowemu w ramach zapobiegania przeniesieniu zakażenia HIV z matki na dziecko i (lub) skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu w ramach leczenia zakażenia HIV. Raltegrawir stosowany był w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej podawanej niezależnie od posiłków w skojarzeniu z optymalnym podstawowym zestawem leków, w tym lopinawirem z rytonawirem u dwóch trzecich pacjentów.

Tabela 6

Badanie IMPAACT P1066 — charakterystyka początkowa i dane dotyczące skuteczności po 24 i 48 tygodniach (wiek od 4 tygodni do mniej niż 2 lat)

Parametr	N=26	
Dane demograficzne		
Wiek (tygodnie), mediana [zakres]	28 [4 - 100]	
Płeć męska	65%	
Rasa		
Biała	8%	
Czarna	85%	
Charakterystyka początkowa		
HIV-1 RNA w osoczu (log ₁₀ kopii/ml), średnia [zakres]	5,7 [3,1 - 7]	
Liczba komórek CD4 (komórek/mm ³), mediana [zakres]	1 400 [131 - 3648]	
Odsetek CD4, mediana [zakres]	18,6% [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNA >100 000 kopii/ml	69%	
Stadium B lub C zakażenia HIV wg CDC	23%	
Wcześniejsze stosowanie ART wg klasy		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Odpowiedź na leczenie	24. tydzień	48. tydzień
Spadek RNA HIV ≥1 log ₁₀ względem wartości początkowej		
lub <400 kopii/ml	91%	85%
HIV RNA <50 kopii/ml	43%	53%
Średnie zwiększenie liczby komórek CD4 (%) od wartości początkowej	500 komórek/mm ³ (7,5%)	492 komórek/mm ³ (7,8%)
Niepowodzenie wirusologiczne	24. tydzień	48. tydzień
Brak odpowiedzi	0	0
Nawrót wiremii	0	4
Liczba pacjentów z dostępnymi danymi na temat genotypu*	0	2

*) U jednego pacjenta stwierdzono mutację w pozycji 155.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań raltegrawiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Jak wykazano u zdrowych ochotników, którym podawano raltegrawir doustnie na czczo w dawce jednorazowej, raltegrawir wchłania się szybko, przy czym wartość $t_{\max}$ wynosi około 3 godziny po podaniu. Wartości AUC i $C_{\max}$ raltegrawiru zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 mg do 1600 mg. Wartość C_{12h} raltegrawiru zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 do 800 mg i zwiększa się trochę słabiej niż proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 mg do 1600 mg. Nie ustalono proporcjonalności tych parametrów do dawki u leczonych pacjentów.

Podczas dawkowania produktu leczniczego dwa razy na dobę, farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągany jest szybko, w ciągu około 2 dni od podania pierwszej dawki. W analizie AUC i $C_{\max}$ obserwowano nieznaczną kumulację produktu leczniczego lub jej brak, natomiast w przypadku C_{12h} stwierdzono oznaki niewielkiej kumulacji. Nie ustalono bezwzględnej biodostępności raltegrawiru.

Raltegrawir można podawać niezależnie od posiłków. W decydujących badaniach bezpieczeństwa stosowania i skuteczności raltegrawiru, prowadzonych u pacjentów zakażonych HIV produkt leczniczy podawano niezależnie od posiłków. Podawanie raltegrawiru w dawkach wielokrotnych po posiłkach o umiarkowanej zawartości tłuszczu nie wpływało na AUC raltegrawiru w stopniu znaczącym klinicznie, przy czym AUC zwiększyło się o 13% w stosunku do wartości oznaczanej na czczo. Wartość C_{12h} raltegrawiru była wyższa o 66%, a wartość $C_{\max}$ o 5% w przypadku podania produktu leczniczego po posiłku o umiarkowanej zawartości tłuszczu, w porównaniu z wartościami oznaczanymi na czczo. Podawanie raltegrawiru po posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu wiązało się z około dwukrotnym zwiększeniem AUC i $C_{\max}$ oraz z 4,1-krotnym zwiększeniem C_{12h} . Podawanie raltegrawiru po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu wiązało się ze zmniejszeniem AUC i $C_{\max}$ odpowiednio o 46% i 52%; wartość C_{12h} w zasadzie nie uległa zmianie. Wydaje się, że pokarm zwiększa zmienność parametrów farmakokinetycznych w porównaniu z wartościami oznaczanymi na czczo.

Ogólnie obserwowano znaczną zmienność parametrów farmakokinetycznych raltegrawiru. W przypadku C_{12h} w badaniach BENCHMRK 1 i 2 współczynnik zmienności (ang. coefficient of variation, CV) międzyosobniczej wyniósł 212%, a współczynnik zmienności wewnątrzosobniczej wyniósł 122%. Przyczyną takiej zmienności mogą być różnice wynikające z jednoczesnego podawania pokarmu oraz innych produktów leczniczych.

Dystrybucja

Raltegrawir w około 83% wiąże się z białkami osocza ludzkiego w zakresie stężeń od 2 do 10 μM . Raltegrawir łatwo przenika przez łożysko u szczurów, ale nie przenika w znacznym stopniu do mózgu.

W dwóch badaniach, przeprowadzonych u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 i przyjmujących raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę, raltegrawir był łatwo wykrywany w płynie mózgowo-rdzeniowym. W pierwszym badaniu ($n=18$) mediana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 5,8% (zakres od 1 do 53,5%) odpowiadającego mu stężenia w osoczu. W drugim badaniu ($n=16$) mediana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 3% (zakres od 1 do 61%) odpowiadającego mu stężenia w osoczu. Te wartości median są w przybliżeniu od 3 do 6-krotnie mniejsze od wartości wolnej frakcji raltegrawiru w osoczu.

Metabolizm i wydalanie

Pozorny końcowy okres półtrwania raltegrawiru wynosi około 9 godzin, przy czym za większą część AUC odpowiada krótsza faza α -okresu półtrwania (~ 1 godzina). Po podaniu doustnie dawki znakowanego radioaktywnie raltegrawiru, około 51 i 32% podanej dawki wydalane było odpowiednio z kałem i moczem. W kale znajdował się tylko raltegrawir, który w większości przypuszczalnie pochodził z hydrolizy glukuronianu raltegrawiru wydzielanego do żółci, co obserwowano u zwierząt

w badaniach przedklinicznych. W moczu wykryto dwa składniki – raltegrawir i glukuronian raltegrawiru, które stanowiły odpowiednio około 9 i 23% podanej dawki. We krwi krążącej znajdował się głównie raltegrawir, który stanowił około 70% całkowitej radioaktywności; pozostała radioaktywność w osoczu pochodziła z glukuronianu raltegrawiru. W badaniach z użyciem inhibitorów chemicznych wybiórczych w stosunku do izoform oraz UDP-glukuronylotransferaz (UGT) wykazujących ekspresję w cDNA stwierdzono, że UGT1A1 jest głównym enzymem warunkującym tworzenie się glukuronianu raltegrawiru. Tak więc dane wskazują na to, że raltegrawir u ludzi usuwany jest głównie w mechanizmie glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Polimorfizm UGT1A1

W porównaniu danych 30 osób z genotypem *28/*28 z danymi 27 osób z genotypem naturalnym („dzikim”), stosunek średnich geometrycznych (90% CI) AUC wyniósł 1,41 (0,96, 2,09), a stosunek średnich geometrycznych C_{12h} wyniósł 1,91 (1,43, 2,55). Nie jest konieczna modyfikacja dawki u osób ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1 z powodu polimorfizmu genetycznego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Na podstawie wyników badania porównującego różne postaci produktu leczniczego, przeprowadzonego z udziałem zdrowych dorosłych ochotników stwierdzono, że biodostępność po podaniu doustnym w przypadku tabletki do rozgryzania i żucia i w przypadku granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej jest większa od obserwowanej w przypadku tabletki 400 mg. W tym badaniu podanie tabletki do rozgryzania i żucia z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu spowodowało zmniejszenie AUC o średnio 6%, zmniejszenie C_{max} o 62% oraz zwiększenie C_{12h} o 188% w porównaniu do podania produktu leczniczego na czczo. Podawanie tabletki do rozgryzania i żucia z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie ma wpływu na farmakokinetykę raltegrawiru w stopniu istotnym klinicznie, zatem tabletki do rozgryzania i żucia mogą być podawane niezależnie od posiłków. Nie badano wpływu pokarmu w przypadku stosowania granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabela 7 przedstawia parametry farmakokinetyczne dla tabletki 400 mg, tabletki do rozgryzania i żucia oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w zależności od masy ciała.

Tabela 7

Parametry farmakokinetyczne raltegrawiru po podaniu dawek wymienionych w punkcie 4.2 — badanie IMPAACT P1066

Masa ciała	Postać	Dawka	N*	Średnia geometryczna (%CV) AUC _{0-12h} (μM•h)	Średnia geometryczna (%CV) C_{12h} (nM)
≥25 kg	Tabletka powlekana	400 mg dwa razy na dobę	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tabletka do rozgryzania i żucia	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz tabela dawkowania dotycząca tabletek do rozgryzania i żucia	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 do mniej niż 25 kg	Tabletka do rozgryzania i żucia	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz tabela dawkowania dotycząca tabletek do rozgryzania i żucia	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 do mniej niż 20 kg	Zawiesina doustna	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz dawkowanie w Tabeli 1	19	24,5 (43%)	113 (69%)

* Liczba pacjentów, u których przeprowadzono intensywną ocenę farmakokinetyczną (PK) po podaniu ostatecznej zalecanej dawki.

† Geometryczny współczynnik zmienności.

Nie ustalono farmakokinetyki raltegrawiru u niemowląt w wieku poniżej 4 tygodni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu wieku na farmakokinetykę raltegrawiru w badanym zakresie (19 do 84 lat, z kilkoma pacjentami w wieku powyżej 65 lat).

Płeć, rasa i BMI

Nie stwierdzono u dorosłych żadnych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki zależnych od płci, rasy czy wskaźnika masy ciała (ang. body mass index, BMI).

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy produktu leczniczego w postaci niezmienionej stanowi drugorzędną drogę eliminacji. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki u dorosłych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i u osób zdrowych (patrz punkt 4.2). Ze względu na to, że nie wiadomo w jakim stopniu raltegrawir jest eliminowany w wyniku dializ, należy unikać podawania produktu leczniczego przed sesją dializoterapii.

Zaburzenia czynności wątroby

Raltegrawir eliminowany jest głównie w procesie glukuronidacji w wątrobie. Nie stwierdzono u dorosłych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby i u osób zdrowych. Nie badano wpływu ciężkiej niewydolności wątroby na farmakokinetykę raltegrawiru (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono niekliniczne badania toksykologiczne raltegrawiru, w tym także konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksyczności rozwojowej i toksyczności u młodych u myszy, szczurów, psów i królików. Działania występujące po narażeniu przekraczającym w stopniu wystarczającym narażenie obserwowane w warunkach klinicznych wskazują na brak szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Mutagenność

W testach mutagenezy bakteryjnej (Ames) *in vitro*, w analizie *in vitro* fragmentacji DNA przez wymywanie przez filtr zasadowy ani w badaniach aberracji chromosomowej w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono oznak mutagenności czy genotoksyczności.

Rakotwórczość

Badanie rakotwórczości raltegrawiru u myszy nie wykazało potencjału rakotwórczego. Podczas podawania w najwyższej dawce, wynoszącej 400 mg/kg mc./dobę u samic i 250 mg/kg mc./dobę u samców, stopień narażenia organizmu na działanie leku był zbliżony do obserwowanego podczas podawania dawki klinicznej wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę. U szczurów stwierdzono występowanie nowotworowych zmian litych (rak płaskonabłonkowy) nosa lub nosogardzieli podczas podawania leku w dawce wynoszącej 300 i 600 mg/kg mc./dobę samicom i 300 mg/kg mc./dobę samcom. Te zmiany nowotworowe mogły być rezultatem miejscowej depozycji produktu leczniczego i (lub) wskutek jego wdychania, na błonach śluzowych nosa lub nosogardzieli, a następnie przewlekłego podrażnienia i stanu zapalnego, występujących podczas podawania produktu do jamy ustnej szczurów przez zgłębnik; prawdopodobnie zjawisko to ma ograniczone znaczenie kliniczne, biorąc pod uwagę sposób podawania produktu leczniczego przewidziany u ludzi. Po podaniu dawki NOAEL stopień narażenia na działanie produktu leczniczego był podobny, jak podczas podawania

dawki klinicznej wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę. Wyniki standardowych badań genotoksyczności, oceniających działanie mutagenne i klastogenne, były ujemne.

Toksyczność rozwojowa

W badaniach toksyczności rozwojowej u szczurów i królików, raltegrawir nie wykazywał działań teratogennych. U noworodków samic szczurów, u których określone na podstawie wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$ narażenie na raltegrawir około 4,4-krotnie przekraczało narażenie występujące u ludzi, przyjmujących produkt leczniczy w dawce 400 mg 2 razy na dobę, obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania dodatkowych żeber. Nie stwierdzono toksyczności rozwojowej w przypadku narażenia 3,4-krotnie przekraczającego narażenie występujące u ludzi, przyjmujących produkt leczniczy w dawce 400 mg 2 razy na dobę, określone na podstawie wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$ (patrz punkt 4.6). Nie obserwowano podobnych wyników w badaniach na królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- Hydroksypropyloceluloza
- Sukraloza
- Mannitol
- Sól monoamonowa kwasu glicyryzynowego
- Sorbitol (E420)
- Fruktaza
- Aromat bananowy
- Sacharoza
- Krospowidon, typ A
- Magnezu stearynian
- Hypromeloza 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etyloceluloza 20 cP
- Amonu wodorotlenek
- Triglicerydy średniołańcuchowe
- Kwas oleinowy
- Celuloza mikrokryształiczna
- Karmeloza sodowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata dla saszetki przed otwarciem.

Po rekonstytucji: 30 minut w przypadku przechowywania w temperaturze 30°C lub niższej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki wykonane z PET/aluminium/LLDPE.

W jednym pudełku tekturowym znajduje się 60 saszetek, dwie 5-mililitrowe doustne strzykawki dozujące oraz 2 pojemniczki do mieszania.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Każda jednorazowa saszetka zawiera 100 mg raltegrawiru, który należy zawiesić w 5 ml wody, uzyskując stężenie końcowe wynoszące 20 mg/ml.

- Wsypać całą zawartość saszetki do 5 ml wody i wymieszać.
- Po wymieszeniu odmierzyć zalecaną objętość (dawkę) zawiesiny za pomocą strzykawki i dawkę tę podać doustnie.
- Objętość (dawkę) zawiesiny należy podać doustnie w ciągu 30 minut od wymieszania.
- Pozostałą część zawiesiny wyrzucić.
- Więcej szczegółowych informacji na temat przygotowywania i podawania zawiesiny, patrz punkt dotyczący instrukcji użycia w ulotce dołączonej do opakowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 maja 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz. EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe dla tabletek powlekanych 400 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ISENTRESS 400 mg tabletki powlekane
raltegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 400 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych
180 (3 butelki zawierające 60) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy stosować zamiennie z innymi mocami i postaciami leku Isentress bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ISENTRESS 400 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**Butelka, ISENTRESS 400 mg tabletki powlekane****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ISENTRESS 400 mg tabletki powlekane
raltegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 400 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy stosować zamiennie z innymi mocami i postaciami leku Isentress bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe dla tabletek powlekanych 600 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ISENTRESS 600 mg tabletki powlekane
raltegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 600 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Dwie tabletki raz na dobę.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy stosować zamiennie z innymi mocami i postaciami leku Isentress bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ISENTRESS 600 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**Butelka, ISENTRESS 600 mg tabletki powlekane****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ISENTRESS 600 mg tabletki powlekane
raltegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 600 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Dwie tabletki raz na dobę

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy stosować zamiennie z innymi mocami i postaciami leku Isentress bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/006

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudełko tekturowe dla tabletek do rozgryzania i żucia 100 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ISENTRESS 100 mg tabletki do rozgryzania i żucia
raltegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 100 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera fruktozę, sorbitol i aspartam. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek do rozgryzania i żucia

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy stosować zamiennie z innymi mocami i postaciami leku Isentress bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ISENTRESS 100 mg tabletki do rozgryzania i żucia

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ISENTRESS 100 mg - oznakowanie butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ISENTRESS 100 mg tabletki do rozgryzania i żucia
raltegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 100 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera fruktozę, sorbitol i aspartam. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek do rozgryzania i żucia

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy stosować zamiennie z innymi mocami i postaciami leku Isentress bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudełko tekturowe dla tabletek do rozgryzania i żucia 25 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ISENTRESS 25 mg tabletki do rozgryzania i żucia
raltegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 25 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera fruktozę, sorbitol i aspartam. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek do rozgryzania i żucia

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy stosować zamiennie z innymi mocami i postaciami leku Isentress bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ISENTRESS 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ISENTRESS 25 mg - oznakowanie butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ISENTRESS 25 mg tabletki do rozgryzania i żucia
raltegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 25 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera fruktozę, sorbitol i aspartam. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek do rozgryzania i żucia

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy stosować zamiennie z innymi mocami i postaciami leku Isentress bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe dla produktu leczniczego ISENTRESS 100 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ISENTRESS 100 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
raltegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 100 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej). Po rekonstytucji zawiesina doustna ma stężenie 20 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera fruktozę, sorbitol i sacharozę. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 saszetek, dwie 5-mililitrowe doustne strzykawki dozujące oraz 2 pojemniczki do mieszania.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy stosować zamiennie z innymi mocami i postaciami leku Isentress bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ISENTRESS 100 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**Saszетка z dawką jednostkową produktu leczniczego ISENTRESS 100 mg granulat do sporządzania
zawiesiny doustnej — saszетка foliowa**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ISENTRESS 100 mg granulat
raltegrawir
Podanie doustne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Isentress 400 mg tabletki powlekane raltegrawir

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

Rodzic dziecka przyjmującego lek Isentress powinien wraz z dzieckiem uważnie zapoznać się z treścią ulotki.

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

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest Isentress

Isentress zawiera substancję czynną raltegrawir. Isentress jest lekiem przeciwwirusowym, który działa na ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV). Wirus ten powoduje rozwój zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS).

Jak działa Isentress

Wirus wytwarza enzym zwany integrazą HIV. Enzym ten umożliwia wirusowi namnażanie się w komórkach organizmu. Isentress hamuje działanie tego enzymu. Isentress, stosowany jednocześnie z innymi lekami, może spowodować ograniczenie liczby cząstek wirusa HIV we krwi (czyli tak zwanego „miana wirusa”) i zwiększenie liczby komórek CD4 (rodzaj białych krwinek pełniących ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego, biorącego udział w zwalczaniu zakażeń). Ograniczenie liczby cząstek wirusa HIV we krwi może przyczynić się do poprawy funkcjonowania układu immunologicznego. Oznacza to, że organizm może skuteczniej walczyć z zakażeniem.

Kiedy należy stosować Isentress

Isentress stosowany jest w leczeniu osób dorosłych, młodzieży, dzieci, małych dzieci i niemowląt w wieku od 4 tygodni i starszych, zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku Isentress jest zalecone przez lekarza w celu opanowania zakażenia HIV.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Isentress

Kiedy nie stosować leku Isentress:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na raltegrawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Isentress należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy pamiętać o tym, że Isentress nie leczy zakażenia HIV. Oznacza to, że istnieje możliwość rozwinięcia się zakażenia HIV lub innych chorób z nim związanych. W trakcie stosowania tego leku należy regularnie zgłaszać się do lekarza.

Problemy ze zdrowiem psychicznym

Jeśli pacjent chorował w przeszłości na depresję lub inne choroby psychiczne, powinien poinformować o tym lekarza. U niektórych pacjentów przyjmujących ten lek, zwłaszcza u tych, u których w przeszłości występowała już depresja lub inne choroby psychiczne, odnotowano depresję, w tym myśli i zachowania samobójcze.

Problemy z układem kostnym

U niektórych pacjentów, stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, może rozwinąć się choroba kości, zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana niedostatecznym zaopatrzeniem kości w krew). Kilkoma z wielu możliwych czynników ryzyka rozwoju tej choroby są czas trwania skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie osłabienie czynności układu odpornościowego i wyższy wskaźnik masy ciała. Do objawów martwicy kości należą: sztywność stawów, bóle stawów (zwłaszcza biodrowych, kolanowych i barkowych) oraz trudności w poruszaniu się. W przypadku zauważenia któregokolwiek z wymienionych objawów należy poinformować lekarza.

Problemy z wątrobą

Należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wszelkich wcześniejszych dolegliwościach związanych z wątrobą, w tym o wirusowym zapaleniu wątroby typu B lub C. Przed podjęciem decyzji dotyczącej przyjmowania tego leku przez pacjenta lekarz może ocenić stopień zaawansowania choroby wątroby.

Przeniesienie zakażenia HIV na inne osoby

Zakażenie HIV przenoszone jest podczas kontaktu z krwią osoby zakażonej lub kontaktu seksualnego. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

Zakażenia

W przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, np. gorączki i (lub) złego samopoczucia, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. U niektórych pacjentów z zaawansowanym stadium zakażenia HIV i z zakażeniami oportunistycznymi w wywiadzie, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego wywołanego przez wcześniejsze zakażenia mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV. Sądzi się, że objawy te są wynikiem lepszej odpowiedzi immunologicznej organizmu, umożliwiającej zwalczanie istniejących bezobjawowych zakażeń.

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

Problemy z mięśniami

Jeśli w trakcie stosowania tego leku pojawiają się niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Problemy ze skórą

Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza. U niektórych pacjentów, przyjmujących ten lek, opisywano występowanie ciężkich i zagrażających życiu reakcji skórnych oraz reakcji alergicznych.

Dzieci i młodzież

Isentress nie jest przeznaczony do stosowania u niemowląt w wieku poniżej 4 tygodni.

Isentress a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, wydawanych na receptę lub bez recepty.

Isentress może wchodzić w interakcje z innymi lekami.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować:

- lekach zobojętniających kwas solny w żołądku (lekach, które przeciwdziałają lub neutralizują kwas w żołądku w celu złagodzenia niestrawności i zgagi). Nie zaleca się stosowania leku Isentress jednocześnie z niektórymi lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku (zawierającymi glin i (lub) magnez). Należy poradzić się lekarza, jakie leki zobojętniające kwas solny w żołądku można przyjmować.
- ryfampicynie (lek stosowany w leczeniu niektórych zakażeń, takich jak gruźlica), gdyż może ona zmniejszać stężenie leku Isentress w organizmie. Lekarz może rozważyć zwiększenie dawki leku Isentress w przypadku jednoczesnego stosowania ryfampicyny.

Stosowanie leku Isentress z jedzeniem i pićm

Patrz punkt 3.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Nie zaleca się przyjmowania leku Isentress w czasie ciąży, ponieważ nie przeprowadzono badań leku u kobiet w ciąży.
- Kobiety zakażone HIV nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość przeniesienia wirusa na dziecko za pośrednictwem mleka. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu karmienia dziecka.

Przed przyjęciem jakiegokolwiek leku w okresie ciąży lub karmienia piersią należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy obsługiwać maszyn, prowadzić pojazdów ani jeździć rowerem, jeśli po przyjęciu tego leku występują zawroty głowy.

Tabletki powlekane leku Isentress zawierają laktozę

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

3. Jak stosować Isentress

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Isentress musi być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV.

Jaką stosować dawkę

Dorośli

Zalecana dawka to 1 tabletka (400 mg) przyjmowana doustnie dwa razy na dobę.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

U młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg zalecana dawka leku Isentress to 400 mg doustnie dwa razy na dobę.

Nie należy żuć, kruszyć ani dzielić tabletek, ponieważ może to zmieniać stężenie leku we krwi. Ten lek można przyjmować z posiłkiem lub napojem, lub bez niego.

Isentress jest również dostępny w postaci tabletek 600 mg, tabletek do rozgryzania i żucia oraz w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Nie należy zamiennie stosować tabletek 400 mg, tabletek 600 mg, tabletek do rozgryzania i żucia lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Isentress

Nie należy stosować większej liczby tabletek niż zalecił lekarz. W przypadku zażycia zbyt wielu tabletek, należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Isentress

- W przypadku pominięcia dawki leku, pacjent powinien ją przyjąć, gdy tylko sobie o tym przypomni.
- Jednak, jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i powrócić do normalnego schematu stosowania leku.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Isentress

Ważne jest, aby Isentress zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy zmieniać dawki ani przerywać stosowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Nie należy przerywać leczenia, gdyż:

- Bardzo istotne jest, aby przyjmować wszystkie leki przeciw HIV zgodnie z zaleceniem i we właściwych porach dnia. Umożliwia to lepsze działanie leków. W ten sposób zmniejsza się także ryzyko, że leki przestaną zwalczać zakażenie HIV (zjawisko to nazywane jest „opornością wirusa”).
- Jeśli pacjent zauważy, że wkrótce zabraknie leku Isentress, powinien zgłosić się do lekarza lub apteki po następne opakowanie. Bardzo istotne jest, aby nie przerywać leczenia nawet na krótki czas. Podczas krótkiej przerwy w przyjmowaniu leku liczba wirusów we krwi może się zwiększyć. Może to oznaczać, że rozwinie się oporność HIV na Isentress i leczenie stanie się trudniejsze.

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane - występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych stanów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- zakażenie wirusami z grupy opryszczki, w tym półpasiec
- niedokrwistość, w tym spowodowana małym stężeniem żelaza
- oznaki i objawy zakażenia lub zapalenia
- zaburzenia umysłowe

- zamiary lub próby samobójcze
- zapalenie żołądka
- zapalenie wątroby
- niewydolność wątroby
- wysypka alergiczna
- problemy z nerkami
- przyjęcie leku w ilościach większych niż zalecane

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z powyższych działań niepożądanych należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- zmniejszony apetyt
- zaburzenia snu; niezwykle sny; koszmary nocne; nietypowe zachowanie; uczucie głębokiego smutku i bezwartościowości
- zawroty głowy; ból głowy
- uczucie wirowania
- wzdęcia; ból brzucha; biegunka; nadmiar gazów w żołądku i jelitach; nudności; wymioty; niestrawność; odbijanie się
- niektóre rodzaje wysypki (częściej, kiedy lek stosowany jest w skojarzeniu z darunawirem)
- zmęczenie, nietypowe znużenie lub osłabienie; gorączka
- zwiększone wartości wyników testów wątrobowych we krwi; nieprawidłowe krwinki białe; zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi, zwiększona aktywność enzymów pochodzących z gruczołów ślinowych lub trzustki

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów

- zakażenie mieszków włosowych; grypa; wirusowe zakażenia skóry; wymioty lub biegunka spowodowane czynnikiem zakaźnym; zakażenie górnych dróg oddechowych; ropień węzła chłonny
- brodawka
- ból węzłów chłonnych; mała liczba białych krwinek, które zwalczają zakażenia; powiększenie węzłów chłonnych szyi, dołu pachowego i pachwiny
- reakcja alergiczna
- zwiększony apetyt; cukrzyca; zwiększenie stężenia cholesterolu i tłuszczów we krwi; wysokie stężenie cukru we krwi; nadmierne pragnienie; znaczne zmniejszenie masy ciała; wysokie stężenie tłuszczów (takich jak cholesterol i triglicerydy) we krwi; zaburzenia tkanki tłuszczowej
- uczucie niepokoju; uczucie dezorientacji; nastrój depresyjny; zmiany nastroju; napady paniki
- utrata pamięci; ból ręki spowodowany uciskiem nerwu; zaburzenia uwagi; zawroty głowy podczas gwałtownej zmiany pozycji ciała; zaburzenia smaku; zwiększona senność; brak energii; zapomnianie; migrenowy ból głowy; utrata czucia; zdrętwienie lub osłabienie rąk i (lub) nóg; mrowienie; senność; napięciowy ból głowy; drżenia; niska jakość snu
- zaburzenie widzenia
- odczuwane w uszach uporczywe odgłosy brzęczenia, świszczania, gwizdania, dzwonienia lub inne
- uczucie kołatania serca; wolne bicie serca; szybkie lub nieregularne bicie serca
- uderzenia gorąca; wysokie ciśnienie tętnicze
- szorstki, drapiący lub nadwyrężony głos; krwawienie z nosa; niedrożność nosa
- ból w górnej części brzucha; dyskomfort w okolicy odbytniczej; zaparcie; suchość w jamie ustnej; zgaga; ból przy połykaniu; zapalenie trzustki; wrzód lub nadżerka w żołądku lub górnym odcinku jelita; krwawienie z odbytu; dyskomfort w żołądku; zapalenie dziąseł; obrzęknięty, czerwony bolący język
- nagromadzenie tłuszczu w wątrobie
- trądzik; nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów; zaczerwienienie skóry; nietypowe rozmieszczenie tłuszczu w ciele, w tym utrata tkanki tłuszczowej z nóg, ramion i twarzy,

- i zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej brzucha; nadmierne pocenie się; poty nocne; zgrubienie i swędzenie skóry z powodu powtarzanego drapania; zmiany skórne; suchość skóry
- bóle stawów; bolesna choroba stawu; ból pleców; ból w kościach lub mięśniach; tkliwość lub osłabienie mięśni; ból szyi; ból rąk lub nóg; zapalenie ścięgien; zmniejszenie zawartości składników mineralnych w kościach
- kamienie nerkowe; oddawanie moczu w nocy; torbiel nerki
- zaburzenia erekcji; powiększenie piersi u mężczyzn; objawy menopauzalne
- dyskomfort w klatce piersiowej; dreszcze; opuchnięcie twarzy; uczucie zdenerwowania; ogólne złe samopoczucie; guzek szyi; obrzęki rąk, kostek lub stóp; ból
- zmniejszona liczba białych krwinek; zmniejszona liczba płytek we krwi (rodzaj komórek, które pomagają utworzyć skrzep); wyniki badań krwi świadczące o osłabionej czynności nerek; wysokie stężenie cukru we krwi; zwiększona aktywność enzymów mięśniowych we krwi; występowanie cukru w moczu; występowanie czerwonych krwinek w moczu; zwiększenie masy ciała; zwiększenie obwodu w pasie, zmniejszenie stężenia białek (albumin) we krwi; wydłużenie czasu tworzenia skrzepu

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

- nadmierna aktywność

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać Isentress

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Isentress

Substancją czynną leku jest raltegrawir. Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, wapnia wodorofosforan bezwodny, hypromeloza 2208, poloksamer 407, sodu fumaran stearylowy i magnezu stearynian. Ponadto, otoczka tabletki zawiera następujące składniki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, glikol polietylenowy 3350, talk, żelaza tlenek czerwony i żelaza tlenek czarny.

Jak wygląda Isentress i co zawiera opakowanie

Tabletka powlekana jest owalna, różowa, oznakowana "227" po jednej stronie.

Dostępne są dwie wielkości opakowań: 1 butelka po 60 tabletek i 3 butelki po 60 tabletek każda.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca

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

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

BE

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

LT

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

BG

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

LU

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

CZ

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

DK

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

MT

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

NL

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

EE

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

NO

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

EL

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

AT

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

ES

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

PL

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

FR

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

PT

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

HR

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

CY

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

LV

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

RO

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

SI

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

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

FI

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

SE

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

UK

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Isentress 600 mg tabletki powlekane raltegrawir

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

Rodzic dziecka przyjmującego lek Isentress powinien wraz z dzieckiem uważnie zapoznać się z treścią ulotki.

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

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest Isentress

Isentress zawiera substancję czynną raltegrawir. Isentress jest lekiem przeciwwirusowym, który działa na ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV). Wirus ten powoduje rozwój zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS).

Jak działa Isentress

Wirus wytwarza enzym zwany integrazą HIV. Enzym ten umożliwia wirusowi namnażanie się w komórkach organizmu. Isentress hamuje działanie tego enzymu. Isentress, stosowany jednocześnie z innymi lekami, może spowodować ograniczenie liczby cząstek wirusa HIV we krwi (czyli tak zwanego „miana wirusa”) i zwiększenie liczby komórek CD4 (rodzaj białych krwinek pełniących ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego, biorącego udział w zwalczaniu zakażeń). Ograniczenie liczby cząstek wirusa HIV we krwi może przyczynić się do poprawy funkcjonowania układu immunologicznego. Oznacza to, że organizm może skuteczniej walczyć z zakażeniem.

Kiedy należy stosować Isentress

Isentress 600 mg tabletki powlekane stosowany jest w leczeniu osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku Isentress jest zalecone przez lekarza w celu opanowania zakażenia HIV.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Isentress

Kiedy nie stosować leku Isentress:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na raltegrawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Isentress należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy pamiętać o tym, że Isentress nie leczy zakażenia HIV. Oznacza to, że istnieje możliwość rozwinienia się zakażenia HIV lub innych chorób z nim związanych. W trakcie stosowania tego leku należy regularnie zgłaszać się do lekarza.

Problemy ze zdrowiem psychicznym

Jeśli pacjent chorował w przeszłości na depresję lub inne choroby psychiczne, powinien poinformować o tym lekarza. U niektórych pacjentów przyjmujących ten lek, zwłaszcza u tych, u których w przeszłości występowała już depresja lub inne choroby psychiczne, odnotowano depresję, w tym myśli i zachowania samobójcze.

Problemy z układem kostnym

U niektórych pacjentów, stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, może rozwinąć się choroba kości, zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana niedostatecznym zaopatrzeniem kości w krew). Kilkoma z wielu możliwych czynników ryzyka rozwoju tej choroby są czas trwania skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie osłabienie czynności układu odpornościowego i wyższy wskaźnik masy ciała. Do objawów martwicy kości należą: sztywność stawów, bóle stawów (zwłaszcza biodrowych, kolanowych i barkowych) oraz trudności w poruszaniu się. W przypadku zauważenia któregokolwiek z wymienionych objawów należy poinformować lekarza.

Problemy z wątrobą

Należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wszelkich wcześniejszych dolegliwościach związanych z wątrobą, w tym o wirusowym zapaleniu wątroby typu B lub C. Przed podjęciem decyzji dotyczącej przyjmowania tego leku przez pacjenta lekarz może ocenić stopień zaawansowania choroby wątroby.

Przeniesienie zakażenia HIV na inne osoby

Zakażenie HIV przenoszone jest podczas kontaktu z krwią osoby zakażonej lub kontaktu seksualnego. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

Zakażenia

W przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, np. gorączki i (lub) złego samopoczucia, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. U niektórych pacjentów z zaawansowanym stadium zakażenia HIV i z zakażeniami oportunistycznymi w wywiadzie, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego wywołanego przez wcześniejsze zakażenia mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV. Sądzi się, że objawy te są wynikiem lepszej odpowiedzi immunologicznej organizmu, umożliwiającej zwalczanie istniejących bezobjawowych zakażeń.

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

Problemy z mięśniami

Jeśli w trakcie stosowania tego leku pojawiają się niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Problemy ze skórą

Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza. U niektórych pacjentów, przyjmujących ten lek, opisywano występowanie ciężkich i zagrażających życiu reakcji skórnych oraz reakcji alergicznych.

Dzieci i młodzież

Isentress nie jest przeznaczony do stosowania u niemowląt w wieku poniżej 4 tygodni.

Isentress a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Isentress może wchodzić w interakcje z innymi lekami. Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować:

- leki zobojętniające kwas solny w żołądku (leki, które przeciwdziałają lub neutralizują kwas w żołądku w celu złagodzenia niestrawności i zgagi)
- atazanawir (lek przeciwretrowirusowy)
- ryfampicyna (lek stosowany w leczeniu niektórych zakażeń, takich jak gruźlica)
- typranawir/rytonawir (leki przeciwretrowirusowe)

Należy zachować listę wszystkich stosowanych leków, aby móc pokazać ją lekarzowi lub farmaceucie.

- Pacjent może zapytać lekarza lub farmaceutę o listę leków, które wchodzi w interakcje z lekiem Isentress.
- Nie należy rozpoczynać przyjmowania nowych leków bez konsultacji z lekarzem. Lekarz może poinformować pacjenta, czy można bezpiecznie przyjmować Isentress z innymi lekami.

Stosowanie leku Isentress z jedzeniem i piciem

Patrz punkt 3.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Nie zaleca się przyjmowania leku Isentress w czasie ciąży, ponieważ nie przeprowadzono badań leku u kobiet w ciąży.
- Kobiety zakażone HIV nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość przeniesienia wirusa na dziecko za pośrednictwem mleka. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu karmienia dziecka.

Przed przyjęciem jakiegokolwiek leku w okresie ciąży lub karmienia piersią należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy obsługiwać maszyn, prowadzić pojazdów ani jeździć rowerem, jeśli po przyjęciu tego leku występują zawroty głowy.

Tabletki powlekane leku Isentress zawierają laktozę

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

3. Jak stosować Isentress

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Isentress musi być stosowany

w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV.

Jaką stosować dawkę

Dorośli, dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg

Zalecana dawka leku to 1200 mg przyjmowane w postaci 2 tabletek o mocy 600 mg, doustnie raz na dobę.

Nie należy żuć, kruszyć ani dzielić tabletek, ponieważ może to zmieniać stężenie leku we krwi. Ten lek można przyjmować z posiłkiem lub napojem, lub bez niego.

Isentress jest również dostępny w postaci tabletek o mocy 400 mg, tabletek do rozgryzania i żucia oraz w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nie należy zamiennie stosować tabletek 600 mg, tabletek 400 mg, tabletek do rozgryzania i żucia lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Isentress

Nie należy stosować większej liczby tabletek niż zalecił lekarz. W przypadku zażycia zbyt wielu tabletek, należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Isentress

- W przypadku pominięcia dawki leku, pacjent powinien ją przyjąć, gdy tylko sobie o tym przypomni.
- Jednak, jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i powrócić do normalnego schematu stosowania leku.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Isentress

Ważne jest, aby Isentress zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy zmieniać dawki ani przerywać stosowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Nie należy przerywać leczenia, gdyż:

- Bardzo istotne jest, aby przyjmować wszystkie leki przeciw HIV zgodnie z zaleceniem i we właściwych porach dnia. Umożliwia to lepsze działanie leków. W ten sposób zmniejsza się także ryzyko, że leki przestaną zwalczać zakażenie HIV (zjawisko to nazywane jest „opornością wirusa”).
- Jeśli pacjent zauważy, że wkrótce zabraknie leku Isentress, powinien zgłosić się do lekarza lub apteki po następne opakowanie. Bardzo istotne jest, aby nie przerywać leczenia nawet na krótki czas. Podczas krótkiej przerwy w przyjmowaniu leku liczba wirusów we krwi może się zwiększyć. Może to oznaczać, że rozwinie się oporność HIV na Isentress i leczenie stanie się trudniejsze.

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane - występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych stanów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- zakażenie wirusami z grupy opryszczki, w tym półpasiec
- niedokrwistość, w tym spowodowana małym stężeniem żelaza
- oznaki i objawy zakażenia lub zapalenia

- zaburzenia umysłowe
- zamiary lub próby samobójcze
- zapalenie żołądka
- zapalenie wątroby
- niewydolność wątroby
- wysypka alergiczna
- problemy z nerkami
- przyjęcie leku w ilościach większych niż zalecane

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z powyższych działań niepożądanych należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- zmniejszony apetyt
- zaburzenia snu; niezwykle sny; koszmary nocne; nietypowe zachowanie; uczucie głębokiego smutku i bezwartościowości
- zawroty głowy; ból głowy
- uczucie wirowania
- wzdęcia; ból brzucha; biegunka; nadmiar gazów w żołądku i jelitach; nudności; wymioty; niestrawność; odbijanie się
- niektóre rodzaje wysypki (częściej, kiedy lek stosowany jest w skojarzeniu z darunawirem)
- zmęczenie, nietypowe znużenie lub osłabienie; gorączka
- zwiększone wartości wyników testów wątrobowych we krwi; nieprawidłowe krwinki białe; zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi, zwiększona aktywność enzymów pochodzących z gruczołów ślinowych lub trzustki

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów

- zakażenie mieszków włosowych; grypa; wirusowe zakażenia skóry; wymioty lub biegunka spowodowane czynnikiem zakaźnym; zakażenie górnych dróg oddechowych; ropień węzła chłonny
- brodawka
- ból węzłów chłonnych; mała liczba białych krwinek, które zwalczają zakażenia; powiększenie węzłów chłonnych szyi, dołu pachowego i pachwiny
- reakcja alergiczna
- zwiększony apetyt; cukrzyca; zwiększenie stężenia cholesterolu i tłuszczów we krwi; wysokie stężenie cukru we krwi; nadmierne pragnienie; znaczne zmniejszenie masy ciała; wysokie stężenie tłuszczów (takich jak cholesterol i triglicerydy) we krwi; zaburzenia tkanki tłuszczowej
- uczucie niepokoju; uczucie dezorientacji; nastrój depresyjny; zmiany nastroju; napady paniki
- utrata pamięci; ból ręki spowodowany uciskiem nerwu; zaburzenia uwagi; zawroty głowy podczas gwałtownej zmiany pozycji ciała; zaburzenia smaku; zwiększona senność; brak energii; zapominanie; migrenowy ból głowy; utrata czucia; zdrętwienie lub osłabienie rąk i (lub) nóg; mrowienie; senność; napięciowy ból głowy; drżenia; niska jakość snu
- zaburzenie widzenia
- odczuwane w uszach uporczywe odgłosy brzęczenia, świszczenia, gwizdania, dzwonienia lub inne
- uczucie kołatania serca; wolne bicie serca; szybkie lub nieregularne bicie serca
- uderzenia gorąca; wysokie ciśnienie tętnicze
- szorstki, drapiący lub nadwyreżony głos; krwawienie z nosa; niedrożność nosa
- ból w górnej części brzucha; dyskomfort w okolicy odbytniczej; zaparcie; suchość w jamie ustnej; zgaga; ból przy połykaniu; zapalenie trzustki; wrzód lub nadżerka w żołądku lub górnym odcinku jelita; krwawienie z odbytu; dyskomfort w żołądku; zapalenie dziąseł; obrzęknięty, czerwony bolący język
- nagromadzenie tłuszczu w wątrobie
- trądzik; nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów; zaczerwienienie skóry; nietypowe rozmieszczenie tłuszczu w ciele, w tym utrata tkanki tłuszczowej z nóg, ramion i twarzy,

- i zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej brzucha; nadmierne pocenie się; poty nocne; zgrubienie i swędzenie skóry z powodu powtarzanego drapania; zmiany skórne; suchość skóry
- bóle stawów; bolesna choroba stawu; ból pleców; ból w kościach lub mięśniach; tkliwość lub osłabienie mięśni; ból szyi; ból rąk lub nóg; zapalenie ścięgien; zmniejszenie zawartości składników mineralnych w kościach
- kamienie nerkowe; oddawanie moczu w nocy; torbiel nerki
- zaburzenia erekcji; powiększenie piersi u mężczyzn; objawy menopauzalne
- dyskomfort w klatce piersiowej; dreszcze; opuchnięcie twarzy; uczucie zdenerwowania; ogólne złe samopoczucie; guzek szyi; obrzęki rąk, kostek lub stóp; ból
- zmniejszona liczba białych krwinek; zmniejszona liczba płytek we krwi (rodzaj komórek, które pomagają utworzyć skrzep); wyniki badań krwi świadczące o osłabionej czynności nerek; wysokie stężenie cukru we krwi; zwiększona aktywność enzymów mięśniowych we krwi; występowanie cukru w moczu; występowanie czerwonych krwinek w moczu; zwiększenie masy ciała; zwiększenie obwodu w pasie, zmniejszenie stężenia białek (albumin) we krwi; wydłużenie czasu tworzenia skrzepu

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

- nadmierna aktywność

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać Isentress

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Butelkę należy przechowywać szczelnie zamkniętą, ze środkiem osuszającym, w celu ochrony przed wilgocią.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Isentress

Substancją czynną leku jest raltegrawir. Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza 2910, kroskarmeloza sodowa i magnezu stearynian. Ponadto, otoczka tabletki zawiera następujące składniki: laktoza jednowodna, hypromeloza 2910, tytanu dwutlenek, triacetyna, żelaza tlenek żółty i żelaza tlenek czarny. Tabletki może zawierać również śladowe ilości wosku Carnauba.

Jak wygląda Isentress i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane o mocy 600 mg jest owalna, żółta, oznakowana logo Merck i "242" po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Dostępna jest jedna wielkość opakowania: 1 butelka po 60 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca

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

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

BE

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

LT

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

BG

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

LU

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

CZ

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

DK

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

MT

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

NL

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

EE

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

NO

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

EL

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

AT

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

ES

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

PL

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

FR

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

PT

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

HR

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

CY

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

LV

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

RO

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

SI

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

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

FI

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

SE

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

UK

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Isentress 25 mg tabletki do rozgryzania i żucia Isentress 100 mg tabletki do rozgryzania i żucia raltegrawir

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

Rodzic dziecka przyjmującego lek Isentress powinien wraz z dzieckiem uważnie zapoznać się z treścią ulotki.

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

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest Isentress

Isentress zawiera substancję czynną raltegrawir. Isentress jest lekiem przeciwwirusowym, który działa na ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV). Wirus ten powoduje rozwój zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS).

Jak działa Isentress

Wirus wytwarza enzym zwany integrazą HIV. Enzym ten umożliwia wirusowi namnażanie się w komórkach organizmu. Isentress hamuje działanie tego enzymu. Isentress, stosowany jednocześnie z innymi lekami, może spowodować ograniczenie liczby cząstek wirusa HIV we krwi (czyli tak zwanego „miana wirusa”) i zwiększenie liczby komórek CD4 (rodzaj białych krwinek pełniących ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego, biorącego udział w zwalczaniu zakażeń). Ograniczenie liczby cząstek wirusa HIV we krwi może przyczynić się do poprawy funkcjonowania układu immunologicznego. Oznacza to, że organizm może skuteczniej walczyć z zakażeniem.

Kiedy należy stosować Isentress

Isentress stosowany jest w leczeniu osób dorosłych, młodzieży, dzieci, małych dzieci i niemowląt w wieku od 4 tygodni i starszych, zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku Isentress jest zalecone przez lekarza w celu opanowania zakażenia HIV.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Isentress

Kiedy nie stosować leku Isentress

- Jeśli pacjent ma uczulenie na raltegrawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Isentress należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy pamiętać o tym, że Isentress nie leczy zakażenia HIV. Oznacza to, że istnieje możliwość rozwinięcia się zakażenia HIV lub innych chorób z nim związanych. W trakcie stosowania tego leku należy regularnie zgłaszać się do lekarza.

Problemy ze zdrowiem psychicznym

Jeśli pacjent chorował w przeszłości na depresję lub inne choroby psychiczne, powinien poinformować o tym lekarza. U niektórych pacjentów przyjmujących ten lek, zwłaszcza u tych, u których w przeszłości występowała już depresja lub inne choroby psychiczne, odnotowano depresję, w tym myśli i zachowania samobójcze.

Problemy z układem kostnym

U niektórych pacjentów, stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, może rozwinąć się choroba kości, zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana niedostatecznym zaopatrzeniem kości w krew). Kilkoma z wielu możliwych czynników ryzyka rozwoju tej choroby są czas trwania skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie osłabienie czynności układu odpornościowego i wyższy wskaźnik masy ciała. Do objawów martwicy kości należą: sztywność stawów, bóle stawów (zwłaszcza biodrowych, kolanowych i barkowych) oraz trudności w poruszaniu się. W przypadku zauważenia któregokolwiek z wymienionych objawów należy poinformować lekarza.

Problemy z wątrobą

Należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wszelkich wcześniejszych dolegliwościach związanych z wątrobą, w tym o wirusowym zapaleniu wątroby typu B lub C. Przed podjęciem decyzji dotyczącej przyjmowania tego leku przez pacjenta lekarz może ocenić stopień zaawansowania choroby wątroby.

Przeniesienie zakażenia HIV na inne osoby

Zakażenie HIV przenoszone jest podczas kontaktu z krwią osoby zakażonej lub kontaktu seksualnego. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

Zakażenia

W przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, np. gorączki i (lub) złego samopoczucia, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. U niektórych pacjentów z zaawansowanym stadium zakażenia HIV i z zakażeniami oportunistycznymi w wywiadzie, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego wywołanego przez wcześniejsze zakażenia mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV. Sądzi się, że objawy te są wynikiem lepszej odpowiedzi immunologicznej organizmu, umożliwiającej zwalczanie istniejących bezobjawowych zakażeń.

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

Problemy z mięśniami

Jeśli w trakcie stosowania tego leku pojawiają się niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Problemy ze skórą

Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza. U niektórych pacjentów, przyjmujących ten lek, opisywano występowanie ciężkich i zagrażających życiu reakcji skórnych oraz reakcji alergicznych.

Dzieci i młodzież

Isentress nie jest przeznaczony do stosowania u niemowląt w wieku poniżej 4 tygodni.

Isentress a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, wydawanych na receptę lub bez recepty.

Isentress może wchodzić w interakcje z innymi lekami.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować:

- lekach zobojętniających kwas solny w żołądku (lekach, które przeciwdziałają lub neutralizują kwas w żołądku w celu złagodzenia niestrawności i zgagi). Nie zaleca się stosowania leku Isentress jednocześnie z niektórymi lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku (zawierającymi glin i (lub) magnez). Należy poradzić się lekarza, jakie leki zobojętniające kwas solny w żołądku można przyjmować.
- ryfampicynie (lek stosowany w leczeniu niektórych zakażeń, takich jak gruźlica), gdyż może ona zmniejszać stężenie leku Isentress w organizmie. Lekarz może rozważyć zwiększenie dawki leku Isentress w przypadku jednoczesnego stosowania ryfampicyny.

Stosowanie leku Isentress z jedzeniem i pić

Patrz punkt 3.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Nie zaleca się przyjmowania leku Isentress w czasie ciąży, ponieważ nie przeprowadzono badań leku u kobiet w ciąży.
- Kobiety zakażone HIV nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość przeniesienia wirusa na dziecko za pośrednictwem mleka. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu karmienia dziecka.

Przed przyjęciem jakiegokolwiek leku w okresie ciąży lub karmienia piersią należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy obsługiwać maszyn, prowadzić pojazdów ani jeździć rowerem, jeśli po przyjęciu tego leku występują zawroty głowy.

Tabletki do rozgryzania i żucia leku Isentress zawierają fruktozę i sorbitol

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek ten zawiera substancje słodzące, które mogą być szkodliwe dla zębów.

Tabletki do rozgryzania i żucia leku Isentress zawierają aspartam

Isentress zawiera aspartam, źródło fenyloalaniny, która może być szkodliwa dla osób z fenyloketonurią.

3. Jak stosować Isentress

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie

wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Isentress musi być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV.

Tabletka do rozgryzania i żucia 100 mg może być dzielona, jeśli jest to konieczne, na dwie połowy. Jednak jeśli to tylko możliwe, należy unikać łamania tabletek.

Jaką stosować dawkę

Dawka dla dzieci w wieku od 2 do 11 lat

Lekarz ustali właściwą dawkę tabletek do rozgryzania i żucia na podstawie wieku i masy ciała dziecka. Dawka nie może być większa niż 300 mg dwa razy na dobę. Lekarz powie, ile tabletek do rozgryzania i żucia należy podawać dziecku.

Isentress jest również dostępny w postaci tabletek 400 mg, tabletek 600 mg, oraz w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nie należy zamiennie stosować tabletek do rozgryzania i żucia, granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, tabletek 600 mg lub tabletek 400 mg bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Dzieci powinny przychodzić na zaplanowane wizyty lekarskie, ponieważ w miarę dorastania, wzrostu lub przybierania na wadze konieczna jest modyfikacja dawki leku Isentress. Lekarz może chcieć przepisać dziecku tabletki 400 mg, kiedy będzie ono w stanie połykać tabletki.

Ten lek można przyjmować z posiłkiem lub napojem, lub bez niego.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Isentress

Nie należy stosować większej liczby tabletek niż zalecił lekarz. W przypadku zażycia zbyt wielu tabletek, należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Isentress

- W przypadku pominięcia dawki leku, pacjent powinien ją przyjąć, gdy tylko sobie o tym przypomni.
- Jednak, jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i powrócić do normalnego schematu stosowania leku.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Isentress

Ważne jest, aby Isentress zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy zmieniać dawki ani przerywać stosowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Nie należy przerywać leczenia, gdyż:

- Bardzo istotne jest, aby przyjmować wszystkie leki przeciw HIV zgodnie z zaleceniem i we właściwych porach dnia. Umożliwia to lepsze działanie leków. W ten sposób zmniejsza się także ryzyko, że leki przestaną zwalczać zakażenie HIV (zjawisko to nazywane jest „opornością wirusa”).
- Jeśli pacjent zauważy, że wkrótce zabraknie leku Isentress, powinien zgłosić się do lekarza lub apteki po następne opakowanie. Bardzo istotne jest, aby nie przerywać leczenia nawet na krótki czas. Podczas krótkiej przerwy w przyjmowaniu leku liczba wirusów we krwi może się zwiększyć. Może to oznaczać, że rozwinie się oporność HIV na Isentress i leczenie stanie się trudniejsze.

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane - występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych stanów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- zakażenie wirusami z grupy opryszczki, w tym półpasiec
- niedokrwistość, w tym spowodowana małym stężeniem żelaza
- oznaki i objawy zakażenia lub zapalenia
- zaburzenia umysłowe
- zamiary lub próby samobójcze
- zapalenie żołądka
- zapalenie wątroby
- niewydolność wątroby
- wysypka alergiczna
- problemy z nerkami
- przyjęcie leku w ilościach większych niż zalecane

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z powyższych działań niepożądanych należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- zmniejszony apetyt
- zaburzenia snu; niezwykle sny; koszmary nocne; nietypowe zachowanie; uczucie głębokiego smutku i bezwartościowości
- zawroty głowy; ból głowy
- uczucie wirowania
- wzdęcia; ból brzucha; biegunka; nadmiar gazów w żołądku i jelitach; nudności; wymioty; niestrawność; odbijanie się
- niektóre rodzaje wysypki (częściej, kiedy lek stosowany jest w skojarzeniu z darunawirem)
- zmęczenie, nietypowe znużenie lub osłabienie; gorączka
- zwiększone wartości wyników testów wątrobowych we krwi; nieprawidłowe krwinki białe; zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi, zwiększona aktywność enzymów pochodzących z gruczołów ślinowych lub trzustki

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów

- zakażenie mieszków włosowych; grypa; wirusowe zakażenia skóry; wymioty lub biegunka spowodowane czynnikiem zakaźnym; zakażenie górnych dróg oddechowych; ropień węzła chłonного
- brodawka
- ból węzłów chłonnych; mała liczba białych krwinek, które zwalczają zakażenia; powiększenie węzłów chłonnych szyi, dołu pachowego i pachwiny
- reakcja alergiczna
- zwiększony apetyt; cukrzyca; zwiększenie stężenia cholesterolu i tłuszczów we krwi; wysokie stężenie cukru we krwi; nadmierne pragnienie; znaczne zmniejszenie masy ciała; wysokie stężenie tłuszczów (takich jak cholesterol i triglicerydy) we krwi; zaburzenia tkanki tłuszczowej
- uczucie niepokoju; uczucie dezorientacji; nastrojów depresyjny; zmiany nastroju; napady paniki
- utrata pamięci; ból ręki spowodowany uciskiem nerwu; zaburzenia uwagi; zawroty głowy podczas gwałtownej zmiany pozycji ciała; zaburzenia smaku; zwiększona senność; brak energii; zapomnianie; migrenowy ból głowy; utrata czucia; zdrętwienie lub osłabienie rąk i (lub) nóg; mrowienie; senność; napięciowy ból głowy; drżenia; niska jakość snu
- zaburzenie widzenia
- odczuwane w uszach uporczywe odgłosy brzęczenia, świszczania, gwizdania, dzwonienia lub inne
- uczucie kołatania serca; wolne bicie serca; szybkie lub nieregularne bicie serca
- uderzenia gorąca; wysokie ciśnienie tętnicze
- szorstki, drapiący lub nadwyrężony głos; krwawienie z nosa; niedrożność nosa

- ból w górnej części brzucha; dyskomfort w okolicy odbytniczej; zaparcie; suchość w jamie ustnej; zgaga; ból przy połykaniu; zapalenie trzustki; wrzód lub nadżerka w żołądku lub górnym odcinku jelita; krwawienie z odbytu; dyskomfort w żołądku; zapalenie dziąseł; obrzęknięty, czerwony bolący język
- nagromadzenie tłuszczu w wątrobie
- trądzik; nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów; zaczerwienienie skóry; nietypowe rozmieszczenie tłuszczu w ciele, w tym utrata tkanki tłuszczowej z nóg, ramion i twarzy, i zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej brzucha; nadmierne pocenie się; poty nocne; zgrubienie i swędzenie skóry z powodu powtarzanego drapania; zmiany skórne; suchość skóry
- bóle stawów; bolesna choroba stawu; ból pleców; ból w kościach lub mięśniach; tkliwość lub osłabienie mięśni; ból szyi; ból rąk lub nóg; zapalenie ścięgien; zmniejszenie zawartości składników mineralnych w kościach
- kamienie nerkowe; oddawanie moczu w nocy; torbiel nerki
- zaburzenia erekcji; powiększenie piersi u mężczyzn; objawy menopauzalne
- dyskomfort w klatce piersiowej; dreszcze; opuchnięcie twarzy; uczucie zdenerwowania; ogólne złe samopoczucie; guzek szyi; obrzęki rąk, kostek lub stóp; ból
- zmniejszona liczba białych krwinek; zmniejszona liczba płytek we krwi (rodzaj komórek, które pomagają utworzyć skrzep); wyniki badań krwi świadczące o osłabionej czynności nerek; wysokie stężenie cukru we krwi; zwiększona aktywność enzymów mięśniowych we krwi; występowanie cukru w moczu; występowanie czerwonych krwinek w moczu; zwiększenie masy ciała; zwiększenie obwodu w pasie, zmniejszenie stężenia białek (albumin) we krwi; wydłużenie czasu tworzenia skrzepu

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

- nadmierna aktywność

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać Isentress

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w szczelnie zamkniętej butelce. Nie należy wyjmować środka osuszającego z butelki, umieszczonego tam w celu ochrony przed wilgocią.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku przed pierwszym otwarciem butelki.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Isentress

Substancją czynną leku jest raltegrawir.

25 mg tabletki do rozgryzania i żucia:

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 25 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

Pozostałe składniki to: hydroksypropyloceluloza, sukraloza, sacharyna sodowa, sodu cytrynian dwuwodny, mannitol, żelaza tlenek żółty, sól monoamonowa kwasu glicyryzynowego, sorbitol (E420), fruktoza, naturalne i sztuczne aromaty (pomarańczowy, bananowy i maskujący), aspartam (E951), krospowidon typ A, magnezu stearynian, sodu stearylofumar, etyloceluloza 20 cP, amonu wodorotlenek, triglicerydy średniołańcuchowe, kwas oleinowy, hypromeloza 2910/6cP i makrogol/PEG 400.

100 mg tabletki do rozgryzania i żucia:

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 100 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

Pozostałe składniki to: hydroksypropyloceluloza, sukraloza, sacharyna sodowa, sodu cytrynian dwuwodny, mannitol, żelaza tlenek czerwony, żelaza tlenek żółty, sól monoamonowa kwasu glicyryzynowego, sorbitol (E420), fruktoza, naturalne i sztuczne aromaty (pomarańczowy, bananowy i maskujący), aspartam (E951), krospowidon typ A, magnezu stearynian, sodu stearylofumar, etyloceluloza 20 cP, amonu wodorotlenek, triglicerydy średniołańcuchowe, kwas oleinowy, hypromeloza 2910/6cP i makrogol/PEG 400.

Jak wygląda Isentress i co zawiera opakowanie

25 mg tabletki do rozgryzania i żucia:

Tabletka do rozgryzania i żucia o smaku pomarańczowo-bananowym jest okrągła, jasnożółta, z logo Merck po jednej stronie i oznaczeniem „473” po drugiej stronie.

Dostępna jest jedna wielkość opakowania: 1 butelka po 60 tabletek.

100 mg tabletki do rozgryzania i żucia:

Tabletka do rozgryzania i żucia o smaku pomarańczowo-bananowym jest owalna, jasnopomarańczowa, z linią podziału po obu stronach oraz logo Merck i oznaczeniem „477” po jednej stronie i bez napisów po drugiej stronie tabletki.

Dostępna jest jedna wielkość opakowania: 1 butelka po 60 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca

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

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

BE

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

LT

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

BG

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

LU

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

CZ

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

DK

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

EE

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

EL

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

ES

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

FR

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

HR

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

CY

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

MT

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

NL

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

NO

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

AT

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

PL

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

PT

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

RO

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

SI

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

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

FI

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

SE

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

LV

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

UK

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Isentress 100 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej raltegrawir

Rodzic lub opiekun dziecka przyjmującego lek Isentress powinien uważnie zapoznać się z treścią ulotki.

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

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

Spis treści ulotki

1. Co to jest Isentress i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Isentress
3. Jak stosować Isentress
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Isentress
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. **Instrukcja stosowania** — informacje dotyczące przygotowywania i podawania leku, patrz koniec niniejszej Ulotki dołączonej do opakowania

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

Co to jest Isentress

Isentress zawiera substancję czynną raltegrawir. Isentress jest lekiem przeciwwirusowym, który działa na ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV). Wirus ten powoduje rozwój zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS).

Jak działa Isentress

Wirus wytwarza enzym zwany integrazą HIV. Enzym ten umożliwia wirusowi namnażanie się w komórkach organizmu. Isentress hamuje działanie tego enzymu. Isentress, stosowany jednocześnie z innymi lekami, może spowodować ograniczenie liczby cząstek wirusa HIV we krwi (czyli tak zwanego „miana wirusa”) i zwiększenie liczby komórek CD4 (rodzaj białych krwinek pełniących ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego, biorącego udział w zwalczaniu zakażeń). Ograniczenie liczby cząstek wirusa HIV we krwi może przyczynić się do poprawy funkcjonowania układu immunologicznego. Oznacza to, że organizm może skuteczniej walczyć z zakażeniem.

Kiedy należy stosować Isentress

Isentress stosowany jest w leczeniu osób dorosłych, młodzieży, dzieci, małych dzieci i niemowląt w wieku od 4 tygodni i starszych, zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku Isentress jest zalecone przez lekarza w celu opanowania zakażenia HIV.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Isentress

Kiedy nie stosować leku Isentress

- Jeśli pacjent ma uczulenie na raltegrawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Isentress należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy pamiętać o tym, że Isentress nie leczy zakażenia HIV. Oznacza to, że istnieje możliwość rozwinienia się zakażenia HIV lub innych chorób z nim związanych. W trakcie stosowania tego leku należy regularnie zgłaszać się do lekarza.

Problemy ze zdrowiem psychicznym

Jeśli pacjent chorował w przeszłości na depresję lub inne choroby psychiczne, powinien poinformować o tym lekarza. U niektórych pacjentów przyjmujących ten lek, zwłaszcza u tych, u których w przeszłości występowała już depresja lub inne choroby psychiczne, odnotowano depresję, w tym myśli i zachowania samobójcze.

Problemy z układem kostnym

U niektórych pacjentów, stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, może rozwinąć się choroba kości, zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana niedostatecznym zaopatrzeniem kości w krew). Kilkoma z wielu możliwych czynników ryzyka rozwoju tej choroby są czas trwania skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie osłabienie czynności układu odpornościowego i wyższy wskaźnik masy ciała. Do objawów martwicy kości należą: sztywność stawów, bóle stawów (zwłaszcza biodrowych, kolanowych i barkowych) oraz trudności w poruszaniu się. W przypadku zauważenia któregokolwiek z wymienionych objawów należy poinformować lekarza.

Problemy z wątrobą

Należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wszelkich wcześniejszych dolegliwościach związanych z wątrobą, w tym o wirusowym zapaleniu wątroby typu B lub C. Przed podjęciem decyzji dotyczącej przyjmowania tego leku przez pacjenta lekarz może ocenić stopień zaawansowania choroby wątroby.

Przeniesienie zakażenia HIV na inne osoby

Zakażenie HIV przenoszone jest podczas kontaktu z krwią osoby zakażonej lub kontaktu seksualnego. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

Zakażenia

W przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, np. gorączki i (lub) złego samopoczucia, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. U niektórych pacjentów z zaawansowanym stadiem zakażenia HIV i z zakażeniami oportunistycznymi w wywiadzie, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego wywołanego przez wcześniejsze zakażenia mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV. Sądzi się, że objawy te są wynikiem lepszej odpowiedzi immunologicznej organizmu, umożliwiającej zwalczanie istniejących bezobjawowych zakażeń.

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

Problemy z mięśniami

Jeśli w trakcie stosowania tego leku pojawiają się niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Problemy ze skórą

Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza. U niektórych pacjentów, przyjmujących ten lek, opisywano występowanie ciężkich i zagrażających życiu reakcji skórnych oraz reakcji alergicznych.

Dzieci i młodzież

Isentress nie jest przeznaczony do stosowania u niemowląt w wieku poniżej 4 tygodni.

Isentress a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, wydawanych na receptę lub bez recepty.

Isentress może wchodzić w interakcje z innymi lekami.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować:

- lekach zobojętniających kwas solny w żołądku (lekach, które przeciwdziałają lub neutralizują kwas w żołądku w celu złagodzenia niestrawności i zgagi). Nie zaleca się stosowania leku Isentress jednocześnie z niektórymi lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku (zawierającymi glin i (lub) magnez). Należy poradzić się lekarza, jakie leki zobojętniające kwas solny w żołądku można przyjmować.
- ryfampicynie (lek stosowany w leczeniu niektórych zakażeń, takich jak gruźlica), gdyż może ona zmniejszać stężenie leku Isentress w organizmie. Lekarz może rozważyć zwiększenie dawki leku Isentress w przypadku jednoczesnego stosowania ryfampicyny.

Stosowanie leku Isentress z jedzeniem i pićm

Patrz punkt 3.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Nie zaleca się przyjmowania leku Isentress w czasie ciąży, ponieważ nie przeprowadzono badań leku u kobiet w ciąży.
- Kobiety zakażone HIV nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość przeniesienia wirusa na dziecko za pośrednictwem mleka. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu karmienia dziecka.

Przed przyjęciem jakiegokolwiek leku w okresie ciąży lub karmienia piersią należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy obsługiwać maszyn, prowadzić pojazdów ani jeździć rowerem, jeśli po przyjęciu tego leku występują zawroty głowy.

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej Isentress zawiera fruktozę, sorbitol i sacharozę

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek ten zawiera substancje słodzące, które mogą być szkodliwe dla zębów.

3. Jak stosować Isentress

Ten lek należy zawsze podawać dziecku zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Isentress musi być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV.

- Informacje dotyczące przygotowywania i podawania dawki leku Isentress granulat do sporządzania zawiesiny doustnej podano w punkcie „Instrukcja stosowania” znajdującym się pod koniec niniejszej Ulotki dołączonej do opakowania.
- Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej należy podawać dziecku w ciągu 30 minut od wymieszania.

Jaką stosować dawkę

Dawka dla niemowląt i małych dzieci w wieku od 4 tygodni i o masie ciała wynoszącej co najmniej 3 kg

Lekarz ustali właściwą dawkę granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej na podstawie wieku i masy ciała niemowlęcia lub małego dziecka. Lekarz powie, ile zawiesiny doustnej leku należy podawać niemowlęciu lub małemu dziecku.

Isentress jest dostępny również w postaci tabletek 400 mg, tabletek 600 mg oraz tabletek do rozgryzania i żucia.

Nie należy zamiennie stosować granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, tabletek do rozgryzania i żucia, tabletek 600 mg lub tabletek 400 mg bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Dzieci powinny przychodzić na zaplanowane wizyty lekarskie, ponieważ w miarę dorastania, wzrostu lub przybierania na wadze konieczna jest modyfikacja dawki leku Isentress. Lekarz może chcieć przepisać dziecku tabletki do rozgryzania i żucia, kiedy będzie ono w stanie żuć tabletki.

Ten lek można przyjmować z posiłkiem lub napojem, lub bez niego.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Isentress

Nie należy stosować dawek większych niż zalecane przez lekarza. W przypadku zażycia zbyt dużej dawki leku, należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Isentress

- W przypadku pominięcia dawki leku, pacjent powinien ją przyjąć, gdy tylko sobie o tym przypomni.
- Jednak, jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i powrócić do normalnego schematu stosowania leku.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Isentress

Ważne jest, aby Isentress zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy zmieniać dawki ani przerywać stosowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Nie należy przerywać leczenia, gdyż:

- Bardzo istotne jest, aby przyjmować wszystkie leki przeciw HIV zgodnie z zaleceniem i we właściwych porach dnia. Umożliwia to lepsze działanie leków. W ten sposób zmniejsza się także ryzyko, że leki przestaną zwalczać zakażenie HIV (zjawisko to nazywane jest „opornością wirusa”).
- Jeśli pacjent zauważy, że wkrótce zabraknie leku Isentress, powinien zgłosić się do lekarza lub apteki po następne opakowanie. Bardzo istotne jest, aby nie przerywać leczenia nawet na krótki czas. Podczas krótkiej przerwy w przyjmowaniu leku liczba wirusów we krwi może się zwiększyć. Może to oznaczać, że rozwinie się oporność HIV na Isentress i leczenie stanie się trudniejsze.

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane - występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych stanów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- zakażenie wirusami z grupy opryszczki, w tym półpasiec
- niedokrwistość, w tym spowodowana małym stężeniem żelaza
- oznaki i objawy zakażenia lub zapalenia
- zaburzenia umysłowe
- zamiary lub próby samobójcze
- zapalenie żołądka
- zapalenie wątroby
- niewydolność wątroby
- wysypka alergiczna
- problemy z nerkami
- przyjęcie leku w ilościach większych niż zalecane

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z powyższych działań niepożądanych należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- zmniejszony apetyt
- zaburzenia snu; niezwykle sny; koszmary nocne; nietypowe zachowanie; uczucie głębokiego smutku i bezwartościowości
- zawroty głowy; ból głowy
- uczucie wirowania
- wzdęcia; ból brzucha; biegunka; nadmiar gazów w żołądku i jelitach; nudności; wymioty; niestrawność; odbijanie się
- niektóre rodzaje wysypki (częściej, kiedy lek stosowany jest w skojarzeniu z darunawirem)
- zmęczenie, nietypowe znużenie lub osłabienie; gorączka
- zwiększone wartości wyników testów wątrobowych we krwi; nieprawidłowe krwinki białe; zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi, zwiększona aktywność enzymów pochodzących z gruczołów ślinowych lub trzustki

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów

- zakażenie mieszków włosowych; grypa; wirusowe zakażenia skóry; wymioty lub biegunka spowodowane czynnikiem zakaźnym; zakażenie górnych dróg oddechowych; ropień węzła chłonny
- brodawka
- ból węzłów chłonnych; mała liczba białych krwinek, które zwalczają zakażenia; powiększenie węzłów chłonnych szyi, dołu pachowego i pachwiny
- reakcja alergiczna
- zwiększony apetyt; cukrzyca; zwiększenie stężenia cholesterolu i tłuszczów we krwi; wysokie stężenie cukru we krwi; nadmierne pragnienie; znaczne zmniejszenie masy ciała; wysokie stężenie tłuszczów (takich jak cholesterol i triglicerydy) we krwi; zaburzenia tkanki tłuszczowej
- uczucie niepokoju; uczucie dezorientacji; nastrój depresyjny; zmiany nastroju; napady paniki
- utrata pamięci; ból ręki spowodowany uciskiem nerwu; zaburzenia uwagi; zawroty głowy podczas gwałtownej zmiany pozycji ciała; zaburzenia smaku; zwiększona senność; brak energii; zapomnianie; migrenowy ból głowy; utrata czucia; zdrętwienie lub osłabienie rąk i (lub) nóg; mrowienie; senność; napięciowy ból głowy; drżenia; niska jakość snu
- zaburzenie widzenia
- odczuwane w uszach uporczywe odgłosy brzęczenia, świszczenia, gwizdania, dzwonienia lub inne
- uczucie kołatania serca; wolne bicie serca; szybkie lub nieregularne bicie serca
- uderzenia gorąca; wysokie ciśnienie tętnicze

- szorstki, drapiący lub nadwyrężony głos; krwawienie z nosa; niedrożność nosa
- ból w górnej części brzucha; dyskomfort w okolicy odbytniczej; zaparcie; suchość w jamie ustnej; zgaga; ból przy połykaniu; zapalenie trzustki; wrzód lub nadżerka w żołądku lub górnym odcinku jelita; krwawienie z odbytu; dyskomfort w żołądku; zapalenie dziąseł; obrzęknięty, czerwony bolący język
- nagromadzenie tłuszczu w wątrobie
- trądzik; nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów; zaczerwienienie skóry; nietypowe rozmieszczenie tłuszczu w ciele, w tym utrata tkanki tłuszczowej z nóg, ramion i twarzy, i zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej brzucha; nadmierne pocenie się; poty nocne; zgrubienie i swędzenie skóry z powodu powtarzanego drapania; zmiany skórne; suchość skóry
- bóle stawów; bolesna choroba stawu; ból pleców; ból w kościach lub mięśniach; tkliwość lub osłabienie mięśni; ból szyi; ból rąk lub nóg; zapalenie ścięgien; zmniejszenie zawartości składników mineralnych w kościach
- kamienie nerkowe; oddawanie moczu w nocy; torbiel nerki
- zaburzenia erekcji; powiększenie piersi u mężczyzn; objawy menopauzalne
- dyskomfort w klatce piersiowej; dreszcze; opuchnięcie twarzy; uczucie zdenerwowania; ogólne złe samopoczucie; guzek szyi; obrzęki rąk, kostek lub stóp; ból
- zmniejszona liczba białych krwinek; zmniejszona liczba płytek we krwi (rodzaj komórek, które pomagają utworzyć skrzep); wyniki badań krwi świadczące o osłabionej czynności nerek; wysokie stężenie cukru we krwi; zwiększona aktywność enzymów mięśniowych we krwi; występowanie cukru w moczu; występowanie czerwonych krwinek w moczu; zwiększenie masy ciała; zwiększenie obwodu w pasie, zmniejszenie stężenia białek (albumin) we krwi; wydłużenie czasu tworzenia skrzepu

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

- nadmierna aktywność

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać Isentress

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i saszetce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej należy podać pacjentowi w ciągu 30 minut od wymieszania.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Odpowiedni sposób usuwania pozostałości leku opisano w punkcie „Instrukcja stosowania” w tej ulotce.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Isentress

Substancją czynną leku jest raltegrawir. Każda jednorazowa saszetka granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 100 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

Pozostałe składniki to: hydroksypropyloceluloza, sukraloza, mannitol, sól monoamonowa kwasu glicyryzynowego, sorbitol (E420), fruktoza, aromat bananowy, sacharoza, krospowidon typu A, magnezu stearynian, etyloceluloza 20 cP, amonu wodorotlenek, triglicerydy średniołańcuchowe, kwas oleinowy, hypromeloza 2910/6cP, makrogol/PEG 400, celuloza mikrokryształiczna i karmeloza sodowa.

Jak wygląda Isentress i co zawiera opakowanie

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej o smaku bananowym ma postać proszku o barwie od białej do prawie białej mogącego zawierać żółte lub beżowe do jasnobrązowych cząstki, w jednorazowej saszetce.

Dostępny jest jeden rodzaj opakowania: 1 pudełko tekturowe z 60 saszetkami, dwiema 5-mililitrowymi strzykawkami dozującymi i dwoma pojemniczkami do mieszania.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca

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

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

BE

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

LT

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

BG

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

LU

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

CZ

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

DK

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

MT

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

NL

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

EE

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

NO

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

EL

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

ES

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

FR

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

HR

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

CY

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

LV

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

AT

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

PL

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

PT

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

RO

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

SI

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

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

FI

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

SE

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

UK

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

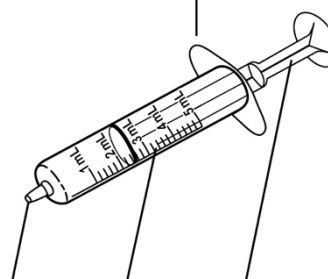
Instrukcja stosowania

Zawartość każdego opakowania

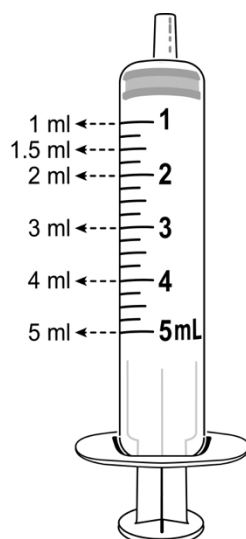
Pojemniczki do mieszania (2) Strzykawki dozujące (2)



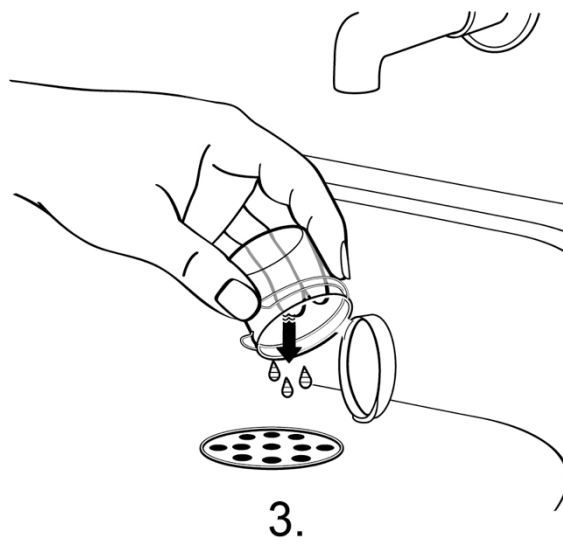
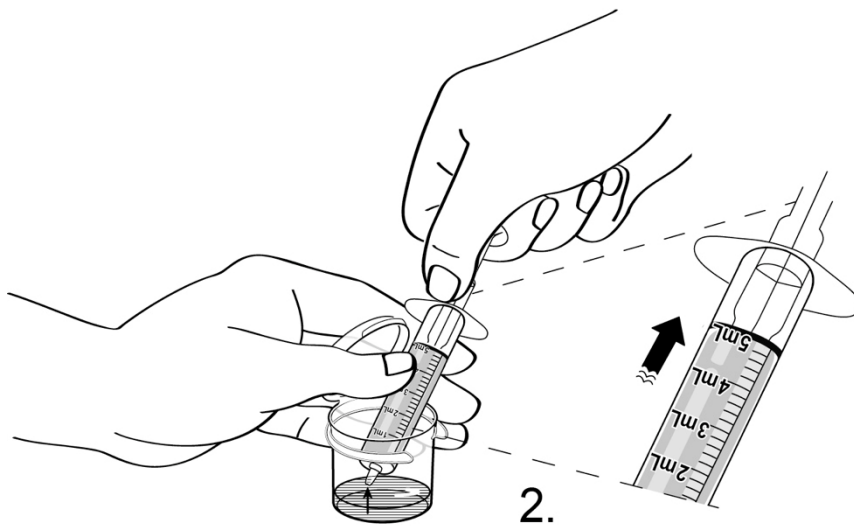
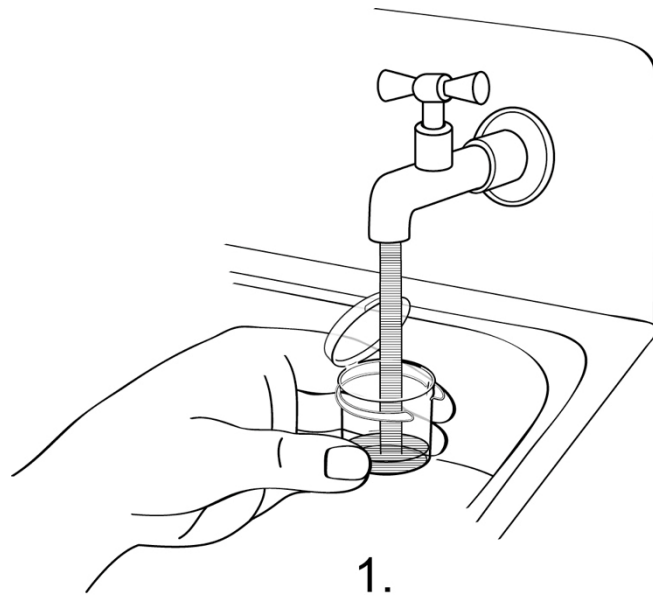
Lek
(60 saszetek)

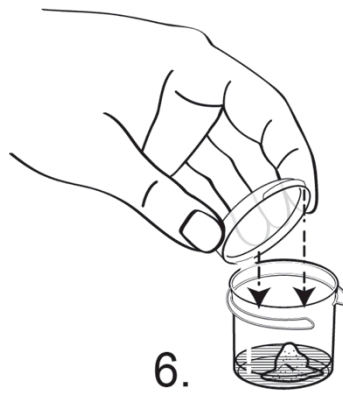
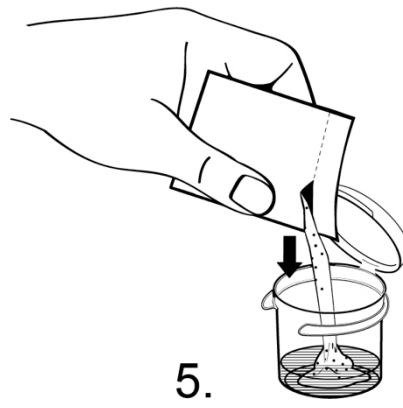
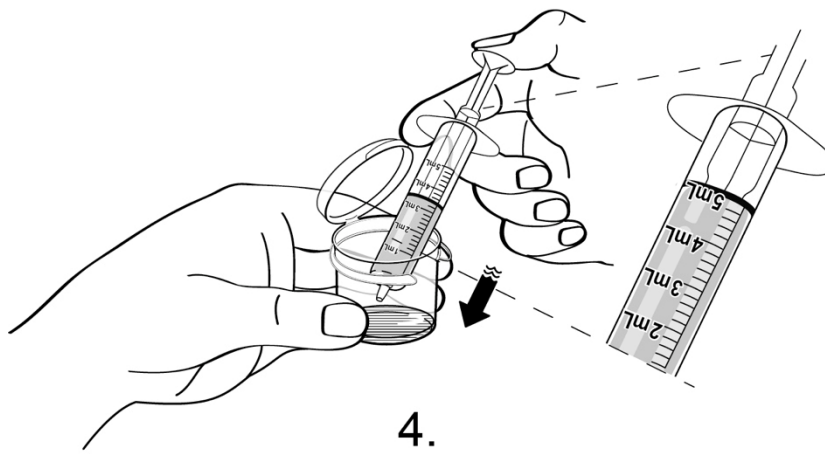


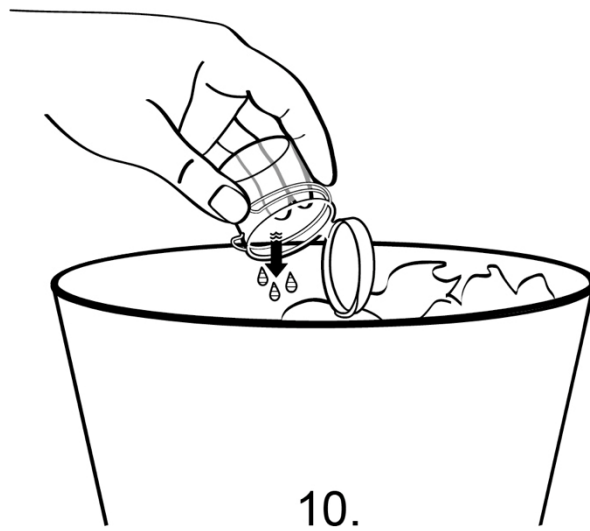
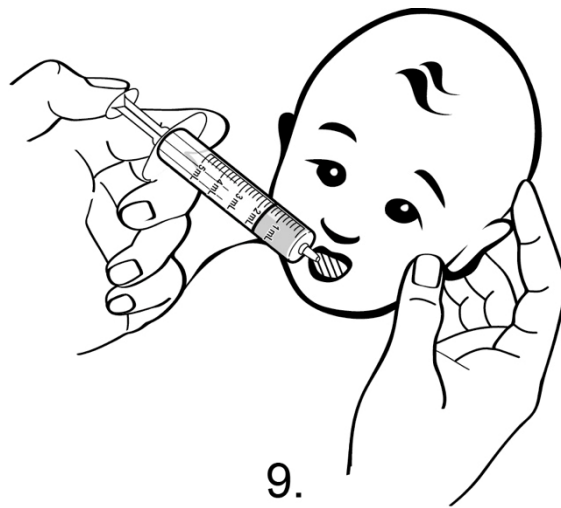
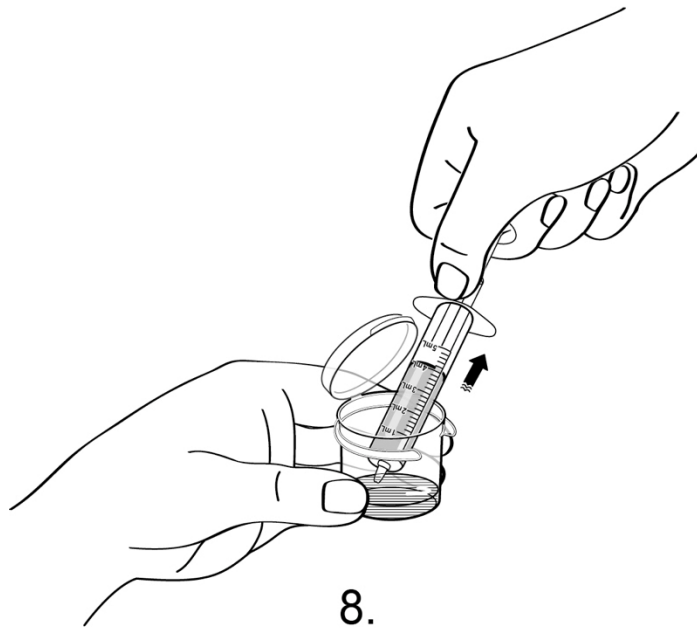
Końcówka Cylinder Tłok

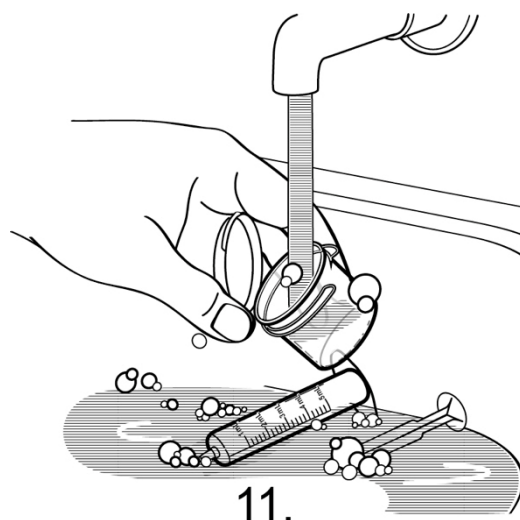


Strzykawka dozująca









Poniższa instrukcja wyjaśnia, jak przygotowywać i podawać dawkę leku Isentress. Przed podaniem leku dziecku należy przeczytać ze zrozumieniem niniejszą instrukcję. Lekarz dziecka ustali właściwą dawkę leku na podstawie wieku i masy ciała dziecka.

Lek należy zawsze podawać dziecku w ciągu 30 minut od wymieszania.

Co znajduje się w każdym opakowaniu leku Isentress:

- 2 pojemniczki do mieszania z przymocowanymi na stałe pokrywkami – przeznaczone do wielokrotnego użycia
- 2 strzykawki dozujące (5 ml) – przeznaczone do wielokrotnego użycia
- 60 saszonek – każda saszetka zawiera jedną dawkę leku.

Do podania dawki leku Isentress będą potrzebne:

- 1 pojemniczek do mieszania z przymocowaną na stałe pokrywką
- 1 strzykawka dozująca (5 ml)
- 1 saszetka z lekiem
- woda do picia (nie wchodzi ona w skład opakowania).

Przygotowanie leku do podania

1. Napełnić pojemniczek do mieszania wodą do picia.
2. Nabrać 5 ml wody do strzykawki dozującej:
 - zanurzyć końcówkę strzykawki w wodzie znajdującej się w pojemniczku do mieszania
 - przesunąć tłok strzykawki do kreski odpowiadającej objętości 5 ml na cylindrze strzykawki.
3. Wylać pozostałą wodę z pojemniczka do mieszania.
4. Wlać 5 ml wody ze strzykawki dozującej z powrotem do pojemniczka do mieszania, wciskając w tym celu tłok strzykawki do jej wnętrza.
5. Otworzyć 1 saszetkę leku i wsypać całą zawartość saszetki do pojemniczka do mieszania.
6. Zamknąć szczelnie pokrywkę pojemniczka do mieszania. Pokrywka zatrzaśnie się, zamykając pojemniczek.
7. Delikatnie wymieszać zawartość pojemniczka przez 30 do 60 sekund. Nie odwracać pojemniczka do góry dnem. Znajdujący się w pojemniczku płyn powinien być mętny.
8. Otworzyć pojemniczek do mieszania. Umieścić końcówkę strzykawki w płynie i **pociągnąć tłok strzykawki, nabierając do niej odpowiednią objętość (ml) dawki dla dziecka.**

Podawanie leku

9. Włożyć strzykawkę dozującą do jamy ustnej dziecka, kierując ją do policzka, i delikatnie wciskać tłok w celu podania leku ze strzykawki do jamy ustnej dziecka.
 - Lek należy zawsze podawać w ciągu 30 minut od wymieszania.

Usuwanie pozostałości leku

10. Wszelkie niewykorzystane resztki leku z pojemniczka wylać do worka na śmieci.

Czyszczenie pojemniczka i strzykawki

11. Pojemniczek do mieszania i strzykawkę dozującą umyć pod kranem w ciepłej wodzie z dodatkiem płynu do mycia naczyń. Przepłukać wodą i pozostawić do wyschnięcia na powietrzu. Po wyschnięciu pojemniczek do mieszania i strzykawkę dozującą umieścić z powrotem w pudełku tekturowym z saszetkami.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących przygotowywania lub podawania dawki leku Isentress należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.