

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) (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

Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 25 kg 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 oraz w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. 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.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u wcześniaków (<37 tygodnia ciąży) oraz u noworodków o niskiej masie urodzeniowej (<2000 g). Dane dotyczące tej populacji nie są dostępne i nie jest możliwe ustalenie zaleceń dotyczących dawkowania.

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).

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.

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 i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) 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

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 niezajmujących 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 nieznan) 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 przeciwprątkowe</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.
Inne LEKI ZAWIERAJĄCE KATIONY METALI		
Sole żelaza	Oczekiwane: Raltegrawir AUC ↓ (chelatowanie kationów metali)	Oczekuje się, że podane jednocześnie sole żelaza zmniejszą stężenie raltegrawiru w osoczu; przyjmowanie soli żelaza co najmniej dwie godziny od podania raltegrawiru może pozwolić na ograniczenie tego efektu.
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.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
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 PRZECIWBÓLOWE		
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

Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie pierwszego trymestru ciąży wskazują, że raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę nie wywołuje wad rozwojowych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie drugiego i (lub) trzeciego trymestru ciąży nie wskazują, że raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę zwiększa działanie szkodliwe na płód i (lub) noworodka.

Raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

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

Raltegrawir/metabolity przenikają do mleka ludzkiego w takim stopniu, że prawdopodobny jest wpływ na karmione piersią noworodki/dzieci. 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.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa 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

W randomizowanych badaniach klinicznych raltegrawir w dawce 400 mg był podawany dwa razy na dobę dorosłym pacjentom wcześniej nieleczonym (N=547) i wcześniej leczonym (N=462) przez okres do 96 tygodni w skojarzeniu z ustalonym lub zoptymalizowanym schematem leczenia. Kolejnych 531 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów otrzymywało raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę jednocześnie z emtrycyabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru przez okres do 96 tygodni. Patrz punkt 5.1.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia były: ból głowy, nudności i ból brzucha. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zespół reaktywacji immunologicznej i wysypka. Odsetek przerwania leczenia raltegrawirem z powodu wystąpienia działań niepożądanych w badaniach klinicznych wyniósł 5% lub mniej.

Podczas stosowania raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w okresie po wprowadzeniu do obrotu niezbyt często zgłaszano ciężkie działanie niepożądane, jakim jest rabdomioliza.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwwretrowirusową)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Niezbyst często	zmniejszone łaknienie wyniszczenie, cukrzyca, dyslipidemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hiperlipidemia, żarłoczność, zwiększone łaknienie, nadmierne pragnienie, zaburzenia tkanki tłuszczowej
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyst 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)
Zaburzenia układu nerwowego	Często Niezbyst często	zawroty głowy, ból głowy, nadpobudliwość psychoruchowa 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	Niezbyst często	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często Niezbyst często	zawroty głowy szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyst często	kołatanie serca, bradykardia zatokowa, dodatkowe skurcze komorowe
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyst często	uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyst często	dysfonia, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Niezbyst często	rozdęcie brzucha, ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, niestrawność 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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwwretrowirusową)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Niezbyt często	wysypka trądzik, łysienie, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, wychudzenie twarzy, nadmierne pocenie się, lipoatrofia, nabyta lipodystrofia, przerost tkanki tłuszczowej, poty nocne, świerzb, 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)
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, rhabdomyoliza
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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Badania diagnostyczne	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
	Niezbyt często	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 pacjentów 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 przeciwretrowirusowe (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 i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), 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

W badaniach klinicznych brało udział 79 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, 84 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C i 8 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i C, leczonych raltegrawirem jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV-1. 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.

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 raltegrawirem oraz odpowiednio u 13%, 13% i 5% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegrawir.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

Raltegrawir w skojarzeniu z innymi przeciwtretowirusowymi 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 przeciwtretowirusowo (patrz punkty 5.1 i 5.2). Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegrawiru 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 raltegrawir 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.

Noworodki narażone na HIV-1

Do badania IMPAACT P1110 (patrz punkt 5.2) włączano noworodki urodzone w co najmniej 37 tygodniu ciąży oraz o masie ciała co najmniej 2 kg. Szesnaścioro (16) noworodków otrzymało dwie dawki produktu leczniczego Isentress w 2 pierwszych tygodniach życia, a 26 noworodkom podawano dobową dawkę przez 6 tygodni; wszystkie niemowlęta obserwowano przez okres 24 tygodni. Nie obserwowano klinicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu, oraz odnotowano trzy laboratoryjne działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu (jeden przypadek przemijającej neutropenii 4. stopnia u pacjenta, u którego w celu zapobiegania przekazywaniu wirusa dziecku przez matkę (PMTCT, ang. prevention of mother to child transmission) stosowano zydowudynę, oraz dwa przypadki zwiększonego stężenia bilirubiny (jeden 1. stopnia i jeden 2. stopnia) uznane za nieciężkie i niewymagające specyficznego leczenia).

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 raltegrawiru.

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, inhibitory integrazy, kod ATC: J05AJ01.

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 w integracie. 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 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)
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)

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)
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

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 pierwszorzędowych 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 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 pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności odsetek 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)

[†] 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 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 fumaranu dizoproksylu tenofowiru.

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 wirerii	0	4
Liczba pacjentów z dostępnymi danymi na temat genotypu*	0	2

* U jednego pacjenta stwierdzono mutację w pozycji 155.

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 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-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 (z wyłączeniem noworodków)

Masa ciała	Postać	Dawka	N*	Średnia geometryczna (%CV [†]) AUC _{0-12 h} (μM•h)	Średnia geometryczna (%CV [†]) C _{12 h} (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.					

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu wieku na farmakokinetykę raltegrawiru u osób zdrowych i pacjentów zakażonych HIV-1 w badanym zakresie (19 do 84 lat, z kilkoma osobami 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 mutagenyzy 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 płodów 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 zalecaną dawkę dla ludzi (ang. recommended human dose, RHD), obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania dodatkowych żeber, wariant w normalnym procesie rozwoju. Nie stwierdzono toksyczności rozwojowej w przypadku narażenia 3,4-krotnie przekraczającego narażenie występujące u ludzi, przyjmujących RHD. 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. 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 zamknięciem z polipropylenu, zabezpieczającym przed dostępem dzieci, wewnętrznym uszczelnieniem oraz środkiem osuszającym zawierającym żel krzemionkowy.

Dostępne są dwie wielkości opakowań: 1 butelka po 60 tabletek i opakowanie zbiorcze zawierające 180 (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 B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Holandia

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 spółki MSD 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 oraz w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. 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. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u wcześniaków (<37 tygodnia ciąży) oraz u noworodków o niskiej masie urodzeniowej (<2000 g). Dane dotyczące tej populacji nie są dostępne i nie jest możliwe ustalenie zaleceń dotyczących dawkowania.

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.

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).

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 przeciwretrowirusowe nie powoduje całkowitego wyleczenia zakażenia HIV, nie dowiedziono także, że zapobiega przeniesieniu HIV na inne osoby przez kontakt z krwią.

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 rozpoczęcia 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 i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) 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

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W warunkach *in vitro* raltegrawir jest słabym inhibitorem transporterów anionów organicznych (ang. organic anion transporter, OAT) OAT1 (wartość IC_{50} wynosząca 109 μM) oraz OAT3 (wartość IC_{50} wynosząca 18,8 μM). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego podawania raltegrawiru w dawce 1200 mg raz na dobę z wrażliwymi substratami OAT1 i (lub) OAT3.

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 oraz nie jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP), polipeptydów transportujących aniony organiczne (ang. organic anion-transporting polypeptides, OATP) OATP1B1, OATP1B3, transporterów kationów organicznych (ang. organic cation transporters, OTC) OCT1 oraz OCT2, ani białka ekstruzji wielolekowej i toksyn (ang. multidrug and toxin extrusion proteins, MATE) MATE1 i MATE2-K. Na podstawie tych danych można stwierdzić, że wpływ raltegrawiru na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami tych enzymów lub transporterów 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 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
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 (400 mg dwa razy na dobę).
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 _{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 (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 _{12 h} ↓ 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 _{12 h} ↓ 61% raltegrawir C _{max} ↓ 38% (indukowanie UGT1A1)	Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężenia raltegrawiru w osoczu. Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego stosowania z ryfampiciną, 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.
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 (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 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 h} ↓ 32% raltegrawir C_{max} ↓ 52% (chelatacja kationów metali)	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający węglan wapnia (raltegrawir 1200 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 72% raltegrawir C _{24 h} ↓ 48% raltegrawir C _{max} ↓ 74% <u>12 godzin po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 10% raltegrawir C _{24 h} ↓ 57% raltegrawir C _{max} ↓ 2% (chelatacja jonów metali)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru (1200 mg raz na dobę).
Inne LEKI ZAWIERAJĄCE KATYONY METALI		
Sole żelaza	Oczekiwane: Raltegrawir AUC ↓ (chelatowanie kationów metali)	Oczekuje się, że podane jednocześnie sole żelaza zmniejszą stężenie raltegrawiru w osoczu; przyjmowanie soli żelaza co najmniej dwie godziny od podania raltegrawiru może pozwolić na ograniczenie tego efektu.
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 (400 mg dwa razy na dobę i 1200 mg raz na dobę).
famotydyna (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 44% raltegrawir C _{12 h} ↑ 6% raltegrawir C _{max} ↑ 60% (zwiększona rozpuszczalność)	
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. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie pierwszego trymestru ciąży wskazują, że raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę nie wywołuje wad rozwojowych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie drugiego i (lub) trzeciego trymestru ciąży nie wskazują, że raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę zwiększa działanie szkodliwe na płód i (lub) noworodka.

Raltegrawir w dawce 1200 mg nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Rejestr przypadków stosowania przeciwtretowirusowych produktów leczniczych w ciąży

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

Podjmując decyzję o zastosowaniu przeciwtretowirusowych 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

Raltegrawir/metabolity przenikają do mleka ludzkiego w takim stopniu, że prawdopodobny jest wpływ na karmione piersią noworodki/dzieci. 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.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa 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

W randomizowanych badaniach klinicznych raltegrawir w dawce 400 mg był podawany dwa razy na dobę dorosłym pacjentom wcześniej nieleczonym (N=547) i wcześniej leczonym (N=462) przez okres do 96 tygodni w skojarzeniu z ustalonym lub zoptymalizowanym schematem leczenia. Kolejnych 531 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów otrzymywało raltegrawir w dawce 1200 mg raz na

dobę jednocześnie z emtrycyabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru przez okres do 96 tygodni. Patrz punkt 5.1.

Najczęściej zgłaszanymi w czasie leczenia działaniami niepożądanymi były: ból głowy, nudności i ból brzucha. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zespół reaktywacji immunologicznej i wysypka. Odsetek przerwania leczenia raltegrawirem z powodu wystąpienia działań niepożądanych w badaniach klinicznych wyniósł 5% lub mniej.

Podczas stosowania raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w okresie po wprowadzeniu do obrotu niezbyt często zgłaszano ciężkie działanie niepożądane, jakim jest rabdomioliza.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwwretrowirusową)
	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)
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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Niezbyst często	wysypka trądzik, łysienie, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, wychudzenie twarzy, nadmierne pocenie się, lipoatrofia, nabyta lipodystrofia, przerost tkanki tłuszczowej, poty nocne, świerzbiączka, 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)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyst często	ból stawów, zapalenie stawów, ból pleców, ból w boku, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni, ból szyi, osteopenia, ból kończyn, zapalenie ścięgna, rhabdomyoliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyst często	niewydolność nerek, zapalenie nerek, kamica nerkowa, moczenie nocne, torbiel nerki, zaburzenia czynności nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyst często	zaburzenia erekcji, ginekomastia, objawy menopauzalne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyst często	zmęczenie, osłabienie, gorączka dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, obrzęk twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, uczucie zdenerwowania, złe samopoczucie, guzek podżuchwowy, obrzęki obwodowe, ból

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Badania diagnostyczne	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
	Niezbyt często	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 pacjentów leczonych raltegrawirem obserwowano w badaniach laboratoryjnych nieprawidłowe wyniki oznaczeń aktywności kinazy kreatynowej stopnia 2-4. Zgłaszano przypadki miopatii i rhabdomiolizy. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii lub rhabdomiolizy, 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 przeciwretrowirusowe (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 przeciwretrowirusowego (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 i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), 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

W badaniach klinicznych brało udział 79 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, 84 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C i 8 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i C, leczonych raltegrawirem jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV-1. 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.

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 raltegrawirem oraz odpowiednio u 13%, 13% i 5% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegrawir.

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

Raltegrawir 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 raltegrawiru 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 raltegrawir podawany dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi przeciwwirusowymi 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.

Noworodki narażone na HIV-1

Do badania IMPAACT P1110 (patrz punk 5.2) włączano noworodki urodzone w co najmniej 37 tygodniu ciąży oraz o masie ciała co najmniej 2 kg. Szesnaścioro (16) noworodków otrzymało dwie dawki produktu leczniczego Isentress w 2 pierwszych tygodniach życia, a 26 noworodkom podawano dobową dawkę przez 6 tygodni; wszystkie niemowlęta obserwowano przez okres 24 tygodni. Nie obserwowano klinicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu, oraz odnotowano trzy laboratoryjne działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu (jeden przypadek przemijającej neutropenii 4. stopnia u pacjenta, u którego w celu zapobiegania przekazywaniu wirusa dziecku przez matkę (PMTCT, ang. prevention of mother to child transmission) stosowano zydowudynę, oraz dwa przypadki zwiększonego stężenia bilirubiny (jeden 1. stopnia i jeden 2. stopnia) uznane za nieciężkie i niewymagające specyficznego leczenia).

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 raltegrawiru.

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, inhibitory integrazy, kod ATC: J05AJ01.

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

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 w integracie. 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, 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, oraz na analizie danych z okresu

96 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)
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 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)
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/mm ³					
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 przeciwwirusowych 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 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 (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 przeciwwirusowych.

Badania te zakończono po przeprowadzeniu analizy pierwszorzędowych 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 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 pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności odsetek 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)

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				
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 ślełą próbą i aktywnie leczoną grupą kontrolną; Protokół 292) oceniano bezpieczeństwo stosowania i aktywność przeciwtretowirusową 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 ($\leq 100\,000$ 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 i 96 tygodni

W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności odsetek 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 96. tygodniu odsetek pacjentów uzyskujących wynik badania RNA HIV <40 kopii/ml wyniósł 433/531 (81,5%) w grupie przyjmującej raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę oraz 213/266 (80,1%) 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 1,5% (95% CI: -4,4; 7,3). W Tabeli 4 przedstawiono wyniki leczenia z okresu 48 tygodni i 96 tygodni, uzyskane w badaniu ONCEMRK.

Tabela 4
Wyniki oceny skuteczności w 48. i 96. tygodniu

Badanie ONCEMRK	48. tydzień		96. tydzień	
	Raltegrawir 600 mg (1200 mg raz na dobę) (N = 531)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (N = 266)	Raltegrawir 600 mg (1200 mg raz na dobę) (N = 531)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (N = 266)
Odsetek RNA HIV <40 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci†	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Charakterystyka początkowa‡				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	86,7 (80,0; 91,8)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
≤100 000 kopii/ml	97,2 (94,9; 98,7)	97,7 (94,3; 99,4)	91,9 (88,5; 94,5)	93,0 (89,1; 97,1)
Liczba komórek CD4				
≤200 komórek/mm ³	85,1 (74,3; 92,6)	87,9 (71,8; 96,6)	79,0 (66,8; 88,3)	80 (61,4; 92,3)
>200 komórek/mm ³	95,6 (93,2; 97,3)	94,5 (90,6; 97,1)	91,4 (88,3; 93,9)	92,2 (87,6; 95,5)
Podtyp B wirusa	94,6 (91,4; 96,8)	93,7 (89,0; 96,8)	90,0 (86,0; 93,2)	88,9 (83,0; 93,3)
Podtyp wirusa inny niż B	93,6 (89,1; 96,6)	93,2 (84,9; 97,8)	89,5 (84,1; 93,6)	94,4 (86,2; 98,4)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (95% CI), komórki/mm³				
Wszyscy pacjenci†	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Charakterystyka początkowa‡				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
≤100 000 kopii/ml	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
Liczba komórek CD4				
≤200 komórek/mm ³	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
>200 komórek/mm ³	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)
Podtyp B wirusa	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
Podtyp wirusa inny niż B	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)

† 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 <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 z emtrycytabiną 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 postacie 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 x 600 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-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 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 (z wyłączeniem noworodków)

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 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.

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 badaniu ONCEMRK 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 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 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 płodów 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 zalecaną dawkę dla ludzi (ang. recommended human dose, RHD), obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania dodatkowych żeber, wariant w normalnym procesie rozwoju. Nie stwierdzono toksyczności rozwojowej w przypadku narażenia 3,4-krotnie przekraczającego narażenie występujące u ludzi, przyjmujących RHD. Nie obserwowano podobnych wyników w badaniach na królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

- Celuloza mikrokryształiczna
- 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.

Dostępne są dwie wielkości opakowań: 1 butelka po 60 tabletek i opakowanie zbiorcze zawierające 180 (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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

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 do: 0,54 mg fruktozy, 0,47 mg aspartamu (E 951), 3,5 mg sacharozy i 1,5 mg sorbitolu (E 420).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu 100 mg

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera do: 1,07 mg fruktozy, 0,93 mg aspartamu (E 951), 7 mg sacharozy i 2,9 mg sorbitolu (E 420).

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 spółki MSD 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 spółki MSD 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) (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 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.

Dzieci i młodzież

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 w wieku co najmniej 4 tygodni i o masie ciała od 3 do 25 kg

Masa ciała (kg)	Objętość (dawka) zawiesiny do podania	Liczba tabletek do rozgryzania i żucia
3 do mniej niż 4	2,5 ml (25 mg) dwa razy na dobę	
4 do mniej niż 6	3 ml (30 mg) dwa razy na dobę	
6 do mniej niż 8	4 ml (40 mg) dwa razy na dobę	
8 do mniej niż 11	6 ml (60 mg) dwa razy na dobę	
11 do mniej niż 14 [†]	8 ml (80 mg) dwa razy na dobę	3 x 25 mg dwa razy na dobę
14 do mniej niż 20 [†]	10 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 w 10 ml wody oparto na dawce wynoszącej około		

Masa ciała (kg)	Objętość (dawka) zawiesiny do podania	Liczba tabletek do rozgryzania i żucia
6 mg/kg mc./dawkę dwa razy na dobę (<i>patrz punkt 5.2</i>). † Jeśli masa ciała wynosi od 11 do 20 kg, można stosować którąkolwiek z wymienionych dwóch postaci. Uwaga: Tabletki do rozgryzania i żucia są dostępne w postaci tabletek o mocy 25 mg i 100 mg. ‡ 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.		

Nie ma danych dotyczących wcześniaków. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ISENTRESS u wcześniaków.

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, a także w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. 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.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u wcześniaków (<37 tygodnia ciąży) oraz u noworodków o niskiej masie urodzeniowej (<2000 g). Dane dotyczące tej populacji nie są dostępne i nie jest możliwe ustalenie zaleceń dotyczących dawkowania.

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*).

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 przeciwtretowirusowe nie powoduje całkowitego wyleczenia zakażenia HIV, nie dowiedziono także, że zapobiega przeniesieniu HIV na inne osoby przez kontakt z krwią.

Raltegrawir ma stosunkowo niską barierę genetyczną oporności. Z tego względu, kiedy to tylko możliwe, raltegrawir należy podawać w skojarzeniu z dwoma innymi aktywnymi przeciwtretowirusowymi 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 przeciwtretowirusowego 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 przeciwtretowirusowe, 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 przeciwtretowirusowe, 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 i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) 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).

Tabletki do rozgryzania i żucia 25 mg

Fruktoza

Ten produkt leczniczy zawiera do 0,54 mg fruktozy na tabletkę.
Fruktoza zawarta w produkcie leczniczym może wpływać szkodliwie na zęby.

Sorbitol

Ten produkt leczniczy zawiera do 1,5 mg sorbitolu (E 420) na tabletkę.
W produktach leczniczych podawanych doustnie, sorbitol może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Aspartam

Ten produkt leczniczy zawiera aspartam (E 951), źródło fenyloalaniny. Każda 25 mg tabletkę do rozgryzania i żucia zawiera do 0,47 mg aspartamu, co odpowiada do 0,05 mg fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Sacharoza

Ten produkt leczniczy zawiera do 3,5 mg sacharozy w każdej 25 mg tabletkę do rozgryzania i żucia.
Produkt leczniczy może wpływać szkodliwie na zęby.
Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Tabletki do rozgryzania i żucia 100 mg

Fruktoza

Ten produkt leczniczy zawiera do 1,07 mg fruktozy na tabletkę.
Fruktoza zawarta w produkcie leczniczym może wpływać szkodliwie na zęby.

Sorbitol

Ten produkt leczniczy zawiera do 2,9 mg sorbitolu (E 420) na tabletkę.
W produktach leczniczych podawanych doustnie, sorbitol może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Aspartam

Ten produkt leczniczy zawiera aspartam (E 951), źródło fenyloalaniny. Każda 100 mg tabletkę do rozgryzania i żucia zawiera do 0,93 mg aspartamu, co odpowiada do 0,10 mg fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Sacharoza

Ten produkt leczniczy zawiera do 7 mg sacharozy w każdej 100 mg tabletki do rozgryzania i żucia. Produkt leczniczy może wpływać szkodliwie na zęby.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że raltegravir 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 raltegraviru 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 raltegravir eliminowany jest głównie w wyniku metabolicznej reakcji glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Obserwowano znaczną zmienność między- i wewnątrzosobniczą farmakokinetyki raltegraviru.

Wpływ raltegraviru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

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

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę raltegraviru

Biorąc pod uwagę, że raltegravir jest metabolizowany głównie przez UGT1A1, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania raltegraviru jednocześnie z silnymi induktorami UGT1A1 (np. ryfampicyną). Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężeń raltegraviru w osoczu; nie jest znany jej wpływ na skuteczność działania raltegraviru. Jeśli jednak nie da się uniknąć stosowania leku jednocześnie z ryfampicyną, to u pacjentów dorosłych można rozważyć podwojenie dawki raltegraviru. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania raltegraviru 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 raltegraviru.

Jednoczesne stosowanie raltegraviru z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami UGT1A1 (np. atazanawir), może powodować zwiększenie stężeń raltegraviru w osoczu. Słabsze inhibitory UGT1A1 (np. indynawir, sakwinawir) mogą także powodować zwiększenie stężeń raltegraviru w osoczu, ale w mniejszym stopniu niż atazanawir. Ponadto fumaran dizoproksylu tenofowiru może powodować zwiększenie stężenia raltegraviru 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
PRZECIWIWRETROWIRUSOWE 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.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
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.
<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).

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 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.
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.
Inne LEKI ZAWIERAJĄCE KATIONY METALI		
Sole żelaza	Oczekiwane: Raltegrawir AUC ↓ (chelatowanie kationów metali)	Oczekuje się, że podane jednocześnie sole żelaza zmniejszą stężenie raltegrawiru w osoczu; przyjmowanie soli żelaza co najmniej dwie godziny od podania raltegrawiru może pozwolić na ograniczenie tego efektu.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
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 w postaci tabletek do rozgryzania i żucia u kobiet w okresie ciąży. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie pierwszego trymestru ciąży wskazują, że raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę nie wywołuje wad rozwojowych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie drugiego i (lub) trzeciego trymestru ciąży nie wskazują, że raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę zwiększa działanie szkodliwe na płód i (lub) noworodka.

Raltegrawir w postaci tabletek do rozgryzania i żucia należy stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu. Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2.

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

Raltegrawir/metabolity przenikają do mleka ludzkiego w takim stopniu, że prawdopodobny jest wpływ na karmione piersią noworodki/dzieci. 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.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa 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

W randomizowanych badaniach klinicznych raltegrawir w dawce 400 mg był podawany dwa razy na dobę dorosłym pacjentom wcześniej nieleczonym (N=547) i wcześniej leczonym (N=462) przez okres do 96 tygodni w skojarzeniu z ustalonym lub zoptymalizowanym schematem leczenia. Kolejnych 531 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów otrzymywało raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę jednocześnie z emtrycyabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru przez okres do 96 tygodni. Patrz punkt 5.1.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia były: ból głowy, nudności i ból brzucha. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zespół reaktywacji immunologicznej i wysypka. Odsetek przerwania leczenia raltegrawirem z powodu wystąpienia działań niepożądanych w badaniach klinicznych wyniósł 5% lub mniej.

Podczas stosowania raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w okresie po wprowadzeniu do obrotu niezbyt często zgłaszano ciężkie działanie niepożądane, jakim jest rabdomioliza.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwwretrowirusową)
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	nierzwykłe 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)
Zaburzenia układu nerwowego	Często Niezbyt często	zawroty głowy, ból głowy, nadpobudliwość psychoruchowa 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 Niezbyt często	zawroty głowy 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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwwretrowirusową)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Niezbyst często	rozdęcie brzucha, ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, niestrawność zapalenie żołądka, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, tkliwość uciskowa brzucha, dyskomfort w okolicy odbytniczo-odbytovej, 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	Niezbyst często	zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Niezbyst często	wysypka trądzik, łysienie, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, wychudzenie twarzy, nadmierne pocenie się, lipoatrofia, nabyta lipodystrofia, przerost tkanki tłuszczowej, poty nocne, świerzb, 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)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyst często	ból stawów, zapalenie stawów, ból pleców, ból w boku, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni, ból szyi, osteopenia, ból kończyn, zapalenie ścięgna, rhabdomyoliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyst często	niewydolność nerek, zapalenie nerek, kamica nerkowa, moczenie nocne, torbiel nerki, zaburzenia czynności nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyst często	zaburzenia erekcji, ginekomastia, objawy menopauzalne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyst często	zmęczenie, osłabienie, gorączka dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, obrzęk twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, uczucie zdenerwowania, złe samopoczucie, guzek podżuchwowy, obrzęki obwodowe, ból

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Badania diagnostyczne	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
	Niezbyt często	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 pacjentów 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 przeciwretrowirusowe (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 i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), 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

W badaniach klinicznych brało udział 79 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, 84 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C i 8 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i C, leczonych raltegrawirem jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV-1. 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.

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 raltegrawirem oraz odpowiednio u 13%, 13% i 5% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegrawir.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

Raltegrawir w skojarzeniu z innymi przeciwtretowirusowymi 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 przeciwtretowirusowo (patrz punkty 5.1 i 5.2). Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegrawiru 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 raltegrawir 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.

Noworodki narażone na HIV-1

Do badania IMPAACT P1110 (patrz punkt 5.2) włączano noworodki urodzone w co najmniej 37 tygodniu ciąży oraz o masie ciała co najmniej 2 kg. Szesnaścioro (16) noworodków otrzymało dwie dawki produktu leczniczego Isentress w 2 pierwszych tygodniach życia, a 26 noworodkom podawano dobową dawkę przez 6 tygodni; wszystkie niemowlęta obserwowano przez okres 24 tygodni. Nie obserwowano klinicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu, oraz odnotowano trzy laboratoryjne działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu (jeden przypadek przemijającej neutropenii 4. stopnia u pacjenta, u którego w celu zapobiegania przekazywaniu wirusa dziecku przez matkę (PMTCT, ang. prevention of mother to child transmission) stosowano zydowudynę, oraz dwa przypadki zwiększonego stężenia bilirubiny (jeden 1. stopnia i jeden 2. stopnia) uznane za nieciężkie i niewymagające specyficznego leczenia).

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 raltegrawiru.

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, inhibitory integrazy, kod ATC: J05AJ01.

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 w integracie. 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 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 i 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 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)
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)

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)
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. Enfuwiryt, zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej enfuwiryt, 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 pierwszorzędowych 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 pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności odsetek 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)
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 wirusologicznego 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 fumaranu dizoproksylu tenofoviru.

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%
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.

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 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_{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 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-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 (z wyłączeniem noworodków)

Masa ciała	Postać	Dawka	N*	Średnia geometryczna (%CV [†]) AUC _{0-12 h} (μM•h)	Średnia geometryczna (%CV [†]) C _{12 h} (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.					

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu wieku na farmakokinetykę raltegrawiru u osób zdrowych i pacjentów zakażonych HIV-1 w badanym zakresie (19 do 84 lat, z kilkoma osobami 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 płodów 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 dwa razy na dobę, obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania dodatkowych żeber, wariant w normalnym procesie rozwoju. Nie stwierdzono toksyczności rozwojowej w przypadku narażenia 3,4-krotnie przekraczającego narażenie występujące u ludzi, przyjmujących produkt leczniczy w dawce 400 mg dwa razy na dobę, określone na podstawie wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$. 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 (E 421)
- Sól monoamonowa kwasu gliceryzynowego
- Sorbitol (E 420)

- Frukttoza
- Aromat bananowy
- Aromat pomarańczowy
- Aromat maskujący
- Aspartam (E 951)
- Sacharoza
- Krospowidon, typ A
- Sodu stearylofumarany
- 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 (E 421)
- Sól monoamonowa kwasu glicyryzynowego
- Sorbitol (E 420)
- Frukttoza
- Aromat bananowy
- Aromat pomarańczowy
- Aromat maskujący
- Aspartam (E 951)
- Sacharoza
- 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

3 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 żelem 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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

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 10 mg/ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera do: 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) (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 granulat 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.

Noworodki, niemowlęta i małe dzieci

Dawkowanie zależy od masy ciała począwszy od urodzenia, zgodnie z Tabelą 1 i Tabelą 2. Pacjenci mogą przyjmować produkt w postaci granulat 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.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u wcześniaków (<37 tygodnia ciąży) oraz u noworodków o niskiej masie urodzeniowej (<2000 g). Dane dotyczące tej populacji nie są dostępne i nie jest możliwe ustalenie zaleceń dotyczących dawkowania.

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 w wieku co najmniej 4 tygodni i o masie ciała od 3 do 25 kg

Masa ciała (kg)	Objętość (dawka) zawiesiny do podania	Liczba tabletek do rozgryzania i żucia
3 do mniej niż 4	2,5 ml (25 mg) dwa razy na dobę	
4 do mniej niż 6	3 ml (30 mg) dwa razy na dobę	
6 do mniej niż 8	4 ml (40 mg) dwa razy na dobę	
8 do mniej niż 11	6 ml (60 mg) dwa razy na dobę	
11 do mniej niż 14 [†]	8 ml (80 mg) dwa razy na dobę	3 x 25 mg dwa razy na dobę
14 do mniej niż 20 [†]	10 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 w 10 ml wody 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. Uwaga: Tabletki do rozgryzania i żucia są dostępne w postaci tabletek o mocy 25 mg i 100 mg. [‡] 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.		

Tabela 2

Zalecana dawka produktu leczniczego ISENTRESS w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u noworodków urodzonych o czasie (w wieku od urodzenia do 4 tygodni [28 dni] życia)*

Uwaga: jeśli matka przyjęła produkt leczniczy ISENTRESS na 2-24 godzin przed porodem, pierwszą dawkę dla noworodka należy podać między 24-48 godziną po urodzeniu.

Masa ciała (kg)	Objętość (dawka) zawiesiny do podania
Narodziny do 1 Tygodnia – Dawkowanie raz na dobę[†]	
2 do mniej niż 3	0,4 ml (4 mg) raz na dobę
3 do mniej niż 4	0,5 ml (5 mg) raz na dobę
4 do mniej niż 5	0,7 ml (7 mg) raz na dobę
1 do 4 Tygodni – Dawkowanie dwa razy na dobę[‡]	
2 do mniej niż 3	0,8 ml (8 mg) dwa razy na dobę
3 do mniej niż 4	1 ml (10 mg) dwa razy na dobę
4 do mniej niż 5	1,5 ml (15 mg) dwa razy na dobę
* Nie ma danych dotyczących wcześniaków. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ISENTRESS u wcześniaków. [†] Zalecenia dotyczące dawkowania oparto na dawce wynoszącej około 1,5 mg/kg mc./dawkę. [‡] Zalecenia dotyczące dawkowania oparto na dawce wynoszącej około 3 mg/kg mc./dawkę.	

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

Każda jednorazowa saszetka zawiera 100 mg raltegrawiru, który należy zawiesić w 10 ml wody, uzyskując stężenie końcowe wynoszące 10 mg na ml (patrz punkt 6.6).

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).

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.

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 i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) 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

Ten produkt leczniczy zawiera do 0,5 mg fruktozy na saszetkę.
Fruktoza zawarta w produkcie leczniczym może wpływać szkodliwie na zęby.

Sacharoza

Ten produkt leczniczy zawiera do 4,7 mg sacharozy na saszetkę.

Sacharoza zawarta w produkcie leczniczym może wpływać szkodliwie na zęby.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Sorbitol

Ten produkt leczniczy zawiera do 1,5 mg sorbitolu (E 420) na saszetkę.

W produktach leczniczych podawanych doustnie, sorbitol może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 niezajmujących 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

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.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
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.
<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 przeciwprątkowe</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).

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 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.
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.
Inne LEKI ZAWIERAJĄCE KATIONY METALI		
Sole żelaza	Oczekiwane: Raltegrawir AUC ↓ (chelatowanie kationów metali)	Oczekuje się, że podane jednocześnie sole żelaza zmniejszą stężenie raltegrawiru w osoczu; przyjmowanie soli żelaza co najmniej dwie godziny od podania raltegrawiru może pozwolić na ograniczenie tego efektu.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
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 w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u kobiet w okresie ciąży. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie pierwszego trymestru ciąży wskazują, że raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę nie wywołuje wad rozwojowych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie drugiego i (lub) trzeciego trymestru ciąży nie wskazują, że raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę zwiększa działanie szkodliwe na płód i (lub) noworodka.

Raltegrawir w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej należy stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu. Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2.

Rejestr przypadków stosowania przeciwtretowirusowych produktów leczniczych w ciąży

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

Podejmując decyzję o zastosowaniu przeciwtretowirusowych 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

Raltegrawir/metabolity przenikają do mleka ludzkiego w takim stopniu, że prawdopodobny jest wpływ na karmione piersią noworodki/dzieci. 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.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa 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

W randomizowanych badaniach klinicznych raltegrawir w dawce 400 mg był podawany dwa razy na dobę dorosłym pacjentom wcześniej nieleczonym (N=547) i wcześniej leczonym (N=462) przez okres do 96 tygodni w skojarzeniu z ustalonym lub zoptymalizowanym schematem leczenia. Kolejnych 531 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów otrzymywało raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę jednocześnie z emtrycyabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru przez okres do 96 tygodni. Patrz punkt 5.1.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia były: ból głowy, nudności i ból brzucha. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zespół reaktywacji immunologicznej i wysypka. Odsetek przerwania leczenia raltegrawirem z powodu wystąpienia działań niepożądanych w badaniach klinicznych wyniósł 5% lub mniej.

Podczas stosowania raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w okresie po wprowadzeniu do obrotu niezbyt często zgłaszano ciężkie działanie niepożądane, jakim jest rabdomioliza.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwwretrowirusową)
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	nierzwykłe 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)
Zaburzenia układu nerwowego	Często Niezbyt często	zawroty głowy, ból głowy, nadpobudliwość psychoruchowa 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 Niezbyt często	zawroty głowy 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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwwretrowirusową)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Niezbyst często	rozcięcie brzucha, ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, niestrawność 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	Niezbyst często	zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Niezbyst często	wysypka 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)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyst 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	Niezbyst często	niewydolność nerek, zapalenie nerek, kamica nerkowa, moczenie nocne, torbiel nerki, zaburzenia czynności nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyst często	zaburzenia erekcji, ginekomastia, objawy menopauzalne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyst często	zmęczenie, osłabienie, gorączka dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, obrzęk twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, uczucie zdenerwowania, złe samopoczucie, guzek podżuchwowy, obrzęki obwodowe, ból

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Badania diagnostyczne	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
	Niezbyt często	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 produktu lecznicze.

U pacjentów 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 przeciwretrowirusowe (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 i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), 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

W badaniach klinicznych brało udział 79 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, 84 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C i 8 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i C, leczonych raltegrawirem jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV-1. 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.

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 raltegrawirem oraz odpowiednio u 13%, 13% i 5% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegrawir.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

Raltegrawir w skojarzeniu z innymi przeciwtretowirusowymi 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 przeciwtretowirusowo (patrz punkty 5.1 i 5.2). Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegrawiru 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 raltegrawir 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.

Noworodki narażone na HIV-1

Do badania IMPAACT P1110 (patrz punkt 5.2) włączano noworodki urodzone w co najmniej 37 tygodniu ciąży oraz o masie ciała co najmniej 2 kg. Szesnaścioro (16) noworodków otrzymało dwie dawki produktu leczniczego Isentress w 2 pierwszych tygodniach życia, a 26 noworodkom podawano dobową dawkę przez 6 tygodni; wszystkie niemowlęta obserwowano przez okres 24 tygodni. Nie obserwowano klinicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu, oraz odnotowano trzy laboratoryjne działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu (jeden przypadek przemijającej neutropenii 4. stopnia u pacjenta, u którego w celu zapobiegania przekazywaniu wirusa dziecku przez matkę (PMTCT, ang. prevention of mother to child transmission) stosowano zydowudynę, oraz dwa przypadki zwiększonego stężenia bilirubiny (jeden 1. stopnia i jeden 2. stopnia) uznane za nieciężkie i niewymagające specyficznego leczenia).

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 raltegrawiru.

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, inhibitory integrazy, kod ATC: J05AJ01.

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 w integracie. 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 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)
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)

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)
	≤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

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 pierwszorzędowych 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 pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności odsetek 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)
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 wirusologicznego 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 fumaranu dizoproksylu tenofowiru.

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%
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 - 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 wirerii	0	4
Liczba pacjentów z dostępnymi danymi na temat genotypu*	0	2

* U jednego pacjenta stwierdzono mutację w pozycji 155.

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 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-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 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 _{12 h} (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.					

Noworodki narażone na HIV-1

Badanie IMPAACT P1110 to badanie fazy I oceniające bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę raltegrawiru w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny u noworodków urodzonych o czasie, narażonych na HIV-1 otrzymujących standardowy schemat leczenia PMTCT. Kohorta 1 noworodków (N=16, 10 było narażonych, a 6 nie było narażonych na raltegrawir w życiu płodowym) otrzymywała 2 pojedyncze dawki raltegrawiru w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej (w ciągu 48 godzin od urodzenia oraz pomiędzy 7-10 dniem po urodzeniu); kohorta 2 noworodków (N=26, wszystkie nienarażone na raltegrawir w życiu płodowym) otrzymywała raltegrawir w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej przez 6 tygodni: 1,5 mg/kg mc. raz na dobę zaczynając w ciągu 48 godzin od urodzenia przez Tydzień 1; 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez Tydzień 2 do 4; 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez Tydzień 5 i 6.

Tabela 9 przedstawia parametry farmakokinetyczne u noworodków z kohorty 2 w momencie urodzenia oraz w wieku 2 tygodni. U człowieka w warunkach *in vivo* eliminacja raltegrawiru następuje głównie przez glukuronidację z udziałem UGT1A1. Aktywność katalityczna UGT1A1 w momencie urodzenia jest znikoma i wykształca się po urodzeniu. Zalecenia dotyczące dawkowania u noworodków w wieku poniżej 4 tygodni uwzględniają szybkie zwiększenie aktywności UGT1A1 i klirens leku w czasie od urodzenia do 4. tygodnia życia.

Tabela 9

Parametry farmakokinetyczne raltegrawiru w badaniu IMPAACT P1110 po podaniu granulatu do sporządzania zawiesiny w dawkach odpowiednich dla wieku i masy ciała

Wiek (godziny/dni) w momencie pobierania próbek do badań farmakokinetycznych	Dawka (Patrz Tabela 2)	N*	Średnia geometryczna (%CV†) AUC (mg*h/l)	Średnia geometryczna (%CV†) C _{trough} (ng/ml)
Narodziny – 48 godzin	1,5 mg/kg mc. raz na dobę	25	38,2 (38,4%) ‡	947,9 (64,2%) ‡
15 do 18 dni	3,0 mg/kg mc. dwa razy na dobę	23	14,3 (43,3%) §	558 (83,7%) §
* Liczba pacjentów ze zwiększonymi wynikami parametrów farmakokinetycznych po osiągnięciu maksymalnej zalecanej dawki. † Geometryczny współczynnik zmienności. ‡ AUC0-24h (N = 24); C24h § AUC0-12h; C12h				

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu wieku na farmakokinetykę raltegrawiru u osób zdrowych i pacjentów zakażonych HIV-1 w badanym zakresie (19 do 84 lat, z kilkoma osobami 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 mutagenyzy 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 płodów 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 dwa razy na dobę, obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania dodatkowych żeber, wariant w normalnym procesie rozwoju. Nie stwierdzono toksyczności rozwojowej w przypadku narażenia 3,4-krotnie przekraczającego narażenie występujące u ludzi, przyjmujących produkt leczniczy w dawce 400 mg dwa razy na dobę, określone na podstawie wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$. Nie obserwowano podobnych wyników w badaniach na królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- Hydroksypropyloceluloza
- Sukraloza
- Mannitol (E 421)
- Sól monoamonowa kwasu glicyryzynowego
- Sorbitol (E 420)
- Fruktioza
- Aromat bananowy
- Sacharoza
- Krospowidon, typ A
- Magnezu stearynian
- Hypromeloza 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etyloceluloza 20 cP
- Amonu wodorotlenek
- Triglicerydy średniołańcuchowe
- Kwas oleinowy
- Celuloza mikrokrystaliczna
- Karmeloza sodowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 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 1-mililitrowe, dwie 3-mililitrowe i dwie 10-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 10 ml wody, uzyskując stężenie końcowe wynoszące 10 mg/ml.

Po podaniu wymaganej objętości, pozostała część zawiesiny w pojemniczku do mieszania nie może być ponownie użyta i musi być wyrzucona.

Rodziców i (lub) opiekunów należy poinstruować, aby przed przygotowaniem i podaniem produktu leczniczego ISENTRESS w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej dzieciom zapoznali się z broszurą zawierającą instrukcję stosowania.

Dawkę należy podać doustnie w ciągu 30 minut od wymieszania.

Pełne szczegółowe informacje na temat przygotowywania i podawania zawiesiny znajdują się w broszurze zawierającej instrukcję stosowania, dołączonej do opakowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego 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 LUB 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
Opakowanie zbiorcze: 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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 tabletek powlekanych (3 butelki zawierające 60)

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
Opakowanie zbiorcze: 180 (3 butelki zawierające 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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007 180 tabletek powlekanych (3 butelki zawierające 60)

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

EU/1/07/436/007

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, sacharozę 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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera fruktozę, E 420, sacharozę i E 951. 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 tabletki zawiera 25 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera fruktozę, sorbitol, sacharozę 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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

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, E 420, sacharozę i E 951. 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 10 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 1-mililitrowe, dwie 3-mililitrowe i dwie 10-mililitrowe doustne strzykawki dozujące oraz 2 pojemniczki do mieszania.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki i broszury 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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

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 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.

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 pojawią 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.

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.
- solach żelaza (stosowanych w leczeniu i zapobieganiu niedoborowi żelaza lub niedokrwistości). Należy odczekać co najmniej dwie godziny między przyjęciem soli żelaza a przyjęciem leku Isentress, ponieważ leki te mogą zmniejszać skuteczność leku Isentress.
- 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 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 karmienia piersią przez kobiety, zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.
- Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

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.

Lek Isentress zawiera laktozę

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

Lek Isentress zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 tabletkę (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 któregoś 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 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; nastroj 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 tej 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.
- Butelkę należy przechowywać szczelnie zamkniętą, ze środkiem osuszającym, w celu ochrony przed wilgocią. Nie połykać środka osuszającego.

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 raltegravir. Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg raltegraviru (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 o mocy 400 mg jest owalna, różowa, oznakowana "227" po jednej stronie. Dostępne są dwie wielkości opakowań: opakowanie zawierające 1 butelkę po 60 tabletek i opakowanie zbiorcze składające się z 3 butelek, każda zawierająca 60 tabletek. Butelka zawiera środek osuszający.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla 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 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.

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 pojawią 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.

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)
- sole żelaza (stosowane w leczeniu i zapobieganiu niedoborowi żelaza lub niedokrwistości). Należy odczekać co najmniej dwie godziny między przyjęciem soli żelaza a przyjęciem leku Isentress, ponieważ leki te mogą zmniejszać skuteczność leku Isentress
- 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 dawce 1200 mg (dwie tabletki po 600 mg raz na dobę) w czasie ciąży, ponieważ nie przeprowadzono badań leku u kobiet w ciąży.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety, zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.
- Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

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.

Lek Isentress zawiera laktozę

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

Lek Isentress zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 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; 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 tej 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. Nie połykać środka osuszającego.

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 mikrokryształiczna, 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 spółki MSD i "242" po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Dostępne są dwie wielkości opakowań: opakowanie zawierające 1 butelkę po 60 tabletek i opakowanie zbiorcze składające się z 3 butelek, każda zawierająca 60 tabletek. Butelka zawiera środek osuszający.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla 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 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 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.

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, umożliwiającą 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 pojawią 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.

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.
- solach żelaza (stosowanych w leczeniu i zapobieganiu niedoborowi żelaza lub niedokrwistości). Należy odczekać co najmniej dwie godziny między przyjęciem soli żelaza a przyjęciem leku Isentress, ponieważ leki te mogą zmniejszać skuteczność leku Isentress.
- 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 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 postaci tabletek do rozgryzania i żucia w czasie ciąży, ponieważ nie przeprowadzono ich badań u kobiet w ciąży.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety, zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.
- Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

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.

Lek Isentress 25 mg tabletki do rozgryzania i żucia

Lek Isentress 25 mg tabletki do rozgryzania i żucia zawiera fruktozę

Ten lek zawiera do 0,54 mg fruktozy w każdej tabletce.

Fruktoza zawarta w leku może wpływać szkodliwie na zęby.

Lek Isentress 25 mg tabletki do rozgryzania i żucia zawiera sorbitol

Ten lek zawiera do 1,5 mg sorbitolu (E 420) w każdej tabletce.

Lek Isentress 25 mg tabletki do rozgryzania i żucia zawiera sacharozę

Ten lek zawiera do 3,5 mg sacharozy w każdej 25 mg tabletce do rozgryzania i żucia.

Sacharoza zawarta w leku może wpływać szkodliwie na zęby.

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

Lek Isentress 25 mg tabletka do rozgryzania i żucia zawiera aspartam

Ten lek zawiera do 0,47 mg aspartamu (E 951) w każdej 25 mg tabletkie do rozgryzania i żucia, co odpowiada do 0,05 mg fenyloalaniny. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Jest to rzadka choroba genetyczna, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

Lek Isentress 25 mg tabletka do rozgryzania i żucia zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Isentress 100 mg tabletki do rozgryzania i żucia**Lek Isentress 100 mg tabletka do rozgryzania i żucia zawiera fruktozę**

Ten lek zawiera do 1,07 mg fruktozy w każdej tabletkie.

Fruktoza zawarta w leku może wpływać szkodliwie na zęby.

Lek Isentress 100 mg tabletka do rozgryzania i żucia zawiera sorbitol

Ten lek zawiera do 2,9 mg sorbitolu (E 420) w każdej tabletkie.

Lek Isentress 100 mg tabletka do rozgryzania i żucia zawiera sacharozę

Ten lek zawiera do 7 mg sacharozy w każdej 100 mg tabletkie do rozgryzania i żucia.

Sacharoza zawarta w leku może wpływać szkodliwie na zęby.

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

Lek Isentress 100 mg tabletka do rozgryzania i żucia zawiera aspartam

Ten lek zawiera do 0,93 mg aspartamu (E 951) w każdej 100 mg tabletkie do rozgryzania i żucia, co odpowiada do 0,10 mg fenyloalaniny. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Jest to rzadka choroba genetyczna, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

Lek Isentress 100 mg tabletka do rozgryzania i żucia zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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. Kiedy jest to możliwe, należy jednak 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 wagę 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 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; 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, 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 tej 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. Nie połykać środka osuszającego.
- 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 tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 25 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

Pozostałe składniki to: hydroksypropyloceluloza, sukraloza, sacharyna sodowa, sodu cytrynian dwuwodny, mannitol (E 421), żelaza tlenek żółty, sól monoamonowa kwasu glicyryzynowego, sorbitol (E 420), fruktoza, naturalne i sztuczne aromaty (pomarańczowy, bananowy i maskujący), aspartam (E 951), sacharoza, 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 (E 421), żelaza tlenek czerwony, żelaza tlenek żółty, sól monoamonowa kwasu glicyryzynowego, sorbitol (E 420), fruktoza, naturalne i sztuczne aromaty (pomarańczowy, bananowy i maskujący), aspartam (E 951), sacharoza, 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

Isentress 25 mg tabletki do rozgryzania i żucia:

Tabletka do rozgryzania i żucia o smaku pomarańczowo-bananowym jest okrągła, jasnożółta, z logo spółki MSD po jednej stronie i oznaczeniem „473” po drugiej stronie.

Dostępna jest jedna wielkość opakowania: 1 butelka po 60 tabletek. Butelka zawiera środek osuszający.

Isentress 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 spółki MSD i oznaczeniem „477” po jednej stronie i bez napisów po drugiej stronie tabletki.

Dostępna jest jedna wielkość opakowania: 1 butelka po 60 tabletek. Butelka zawiera środek osuszający.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: + 30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

Romania

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla 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 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
7. **Instrukcja stosowania** — informacje dotyczące przygotowywania i podawania leku, patrz broszura

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 zakażonych wirusem HIV, a także w leczeniu noworodków narażonych na zakażenie HIV-1 od matki. 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.

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 pojawią 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.

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.
- solach żelaza (stosowanych w leczeniu i zapobieganiu niedoborowi żelaza lub niedokrwistości). Należy odczekać co najmniej dwie godziny między przyjęciem soli żelaza a przyjęciem leku Isentress, ponieważ leki te mogą zmniejszać skuteczność leku Isentress
- 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 postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w czasie ciąży, ponieważ nie przeprowadzono jego badań u kobiet w ciąży.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety, zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.
- Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

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.

Lek Isentress 100 mg granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera fruktozę

Ten lek zawiera fruktozę do 0,5 mg w każdej saszetce.

Fruktoza zawarta w leku może wpływać szkodliwie na zęby.

Lek Isentress 100 mg granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera sorbitol

Ten lek zawiera do 1,5 mg sorbitolu (E 420) w każdej saszetce.

Lek Isentress 100 mg granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera sacharozę

Ten lek zawiera do 4,7 mg sacharozy w każdej saszetce.

Sacharoza zawarta w leku może wpływać szkodliwie na zęby.

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

Lek Isentress 100 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 zamieszczono w broszurze. Broszurę należy zachować i postępować zgodnie z nią za każdym razem podczas przygotowania leku. Należy mieć ze sobą broszurę na wszystkich wizytach lekarskich dziecka.
- Należy upewnić się, że lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka wytłumaczy w jaki sposób mieszać i podawać odpowiednią dawkę dziecku.
- Granulat przed podaniem należy zmieszać z wodą. Musi zostać podany dziecku w ciągu 30 minut od wymieszania.
- Dawka leku będzie się z czasem zmieniała. Należy upewnić się, że postępuje się zgodnie z instrukcjami lekarza. Lekarz poinformuje, czy i kiedy przestać podawać lek Isentress dziecku.

Jaką stosować dawkę

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.

Dziecko może przyjmować ten lek z posiłkiem lub napojem, lub bez niego.

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 wagę konieczna jest modyfikacja dawki leku Isentress. Lekarz może chcieć przepisać dziecku tabletki do rozgryzania i żucia, kiedy będzie ono w stanie żuć tabletki.

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 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; 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 tej 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. Nie otwierać saszetki Isentress aż do chwili, kiedy jest się gotowym do przygotowania dawki.

Odpowiedni sposób usuwania pozostałości leku opisano w broszurze zawierającej instrukcję stosowania.

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 (E 420), sól monoamonowa kwasu glicyryzynowego, sorbitol (E 420), 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 10-mililitrowymi strzykawkami, dwiema 3-mililitrowymi strzykawkami, dwiema 1-mililitrowymi strzykawkami i dwoma pojemniczkami do mieszania, tą ulotką dla pacjenta oraz broszurą zawierającą instrukcję stosowania. Każda jednorazowa saszetka zawiera 100 mg raltegrawiru, który należy zawiesić w 10 ml wody, uzyskując stężenie końcowe wynoszące 10 mg/ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)

Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>{miesiąc RRRR}>.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania
Tę broszurę należy mieć ze sobą na wszystkich wizytach lekarskich dziecka.

Isentress 100 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
raltegrawir

Instrukcja stosowania
u dzieci

Należy przeczytać i zrozumieć niniejszą instrukcję stosowania.

Przed rozpoczęciem

Uwaga: Należy upewnić się, że lekarz pokazał w jaki sposób przygotować i podać lek Isentress w postaci zawiesiny doustnej.

- Przed rozpoczęciem należy upewnić się, że rozumie się poniższe instrukcje. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Bardzo ważne jest, aby odmierzać wodę i lek Isentress ostrożnie, używając właściwych strzykawek.
- Przed podaniem leku Isentress dziecku należy sprawdzić termin ważności. Termin ważności jest wydrukowany na tekturowym pudełku i saszetce leku Isentress.
- Ilość leku Isentress zależy od wieku i masy ciała dziecka, więc będzie zmieniać się z czasem. Na każdej wizycie kontrolnej, po zważeniu dziecka lekarz powie, jaka jest właściwa dawka. Należy pamiętać, aby stawiać się na wizyty u lekarza, aby w miarę rozwoju dziecka otrzymywać nowe informacje dotyczące dawkowania. W pierwszym tygodniu życia dziecka lek Isentress będzie podawany raz na dobę. Następnie lek będzie podawany dwa razy na dobę.
- Broszura ta zawiera instrukcje, jak:
 - Wymieszać lek Isentress do postaci płynnej
 - Odmierzyć właściwą dawkę używając strzykawki
 - Podać lek Isentress dziecku
 - Wyczyścić elementy zestawu

Zawartość zestawu

- Pudełko tekturowe
- Instrukcja (ta broszura)



- Ulotka dla pacjenta

- 2 pojemniczki do mieszania



- 60 saszetek leku Isentress granulat



- 6 strzykawek



2 strzykawki **niebieskie** (10 ml)



2 strzykawki **zielone** (3 ml)



2 strzykawki **białe** (1 ml)

W zestawie znajduje się dodatkowy pojemniczek do mieszania i zestaw strzykawek, na wypadek zgubienia lub zniszczenia któregoś z tych elementów. Nie należy używać zniszczonych pojemniczków lub strzykawek.

Krok 1. Przygotowanie

- Należy umieścić dziecko w bezpiecznym miejscu. Do przygotowania leku Isentress potrzebne będą obie ręce.
- Umyć ręce mydłem i wodą.
- Przygotować wszystkie elementy zestawu potrzebne do sporządzenia 1 dawki i umieścić na czystej powierzchni:



1 pojemniczek do mieszania

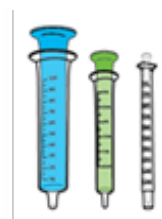
(Za pomocą wypustki na pojemniczku do mieszania otworzyć wieczko)



1 saszetka z lekiem Isentress granulat



Czysta szklanka

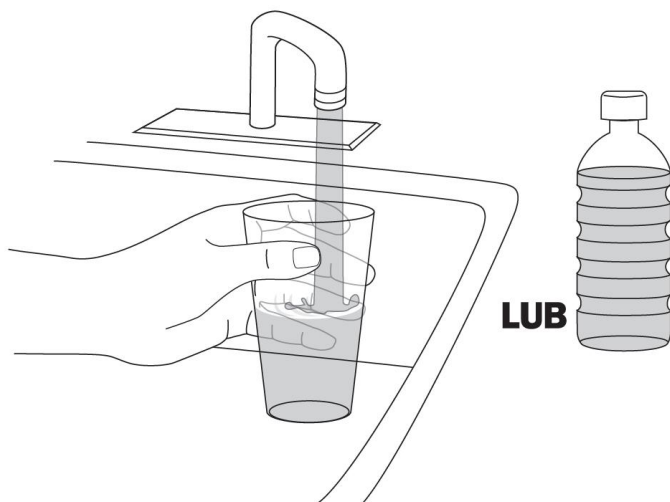


3 strzykawki

(Należy przygotować jedną strzykawkę każdego rodzaju, ale w zależności od dawki będzie potrzebna tylko 1 lub 2 strzykawki)

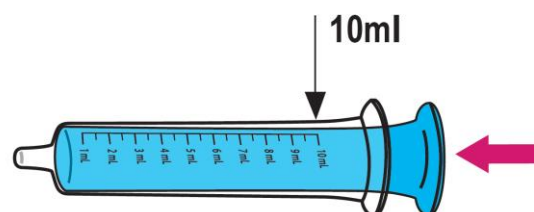
Krok 2. Napełnienie szklanki wodą

Napełnić czystą szklankę wodą pitną z kranu lub niegazowaną wodą z butelki, o temperaturze pokojowej.

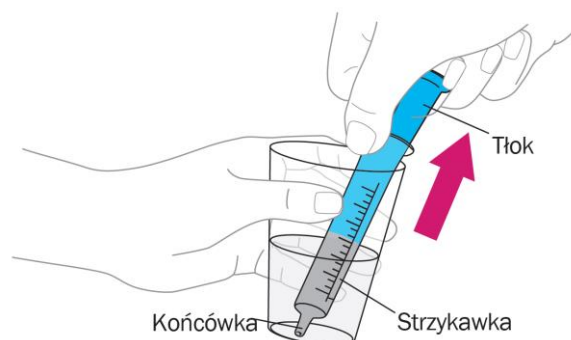


Krok 3. Napełnienie niebieskiej strzykawki wodą

Wcisnąć tłok **niebieskiej** strzykawki do środka strzykawki tak głęboko jak to możliwe.

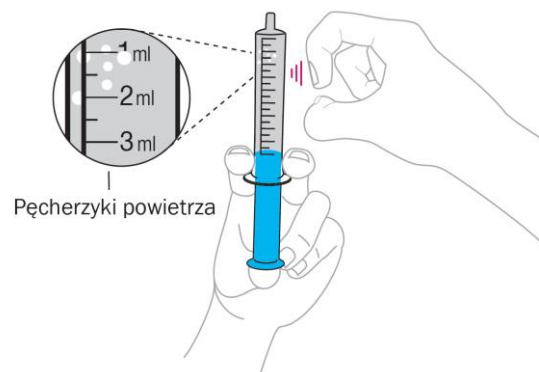


Zanurzyć końcówkę strzykawki w szklance z wodą.
Odcisnąć tłok.
Zatrzymać, gdy woda osiągnie oznaczenie 10 ml.

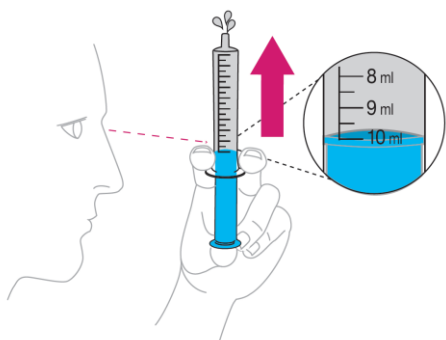


Krok 4. Sprawdzenie obecności pęcherzyków powietrza

Unieść strzykawkę końcówką do góry.
Stuknąć w strzykawkę palcem, aby spowodować uniesienie ewentualnych pęcherzyków powietrza ku górze.



Powoli nacisnąć tłok w celu usunięcia powietrza.



Ponownie sprawdzić ilość wody w strzykawce. Jeśli w strzykawce jest mniej niż 10 ml, należy ponownie umieścić końcówkę w wodzie i odciągnąć tłok do oznaczenia 10 ml.

Krok 5. Dodanie 10 ml wody do pojemniczka do mieszania

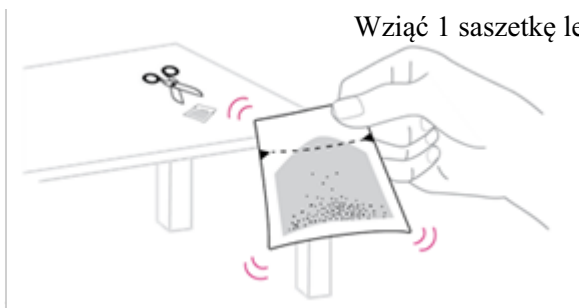


Krok 6. Dodanie leku Isentress do pojemniczka

Informacja przed dodaniem leku Isentress:

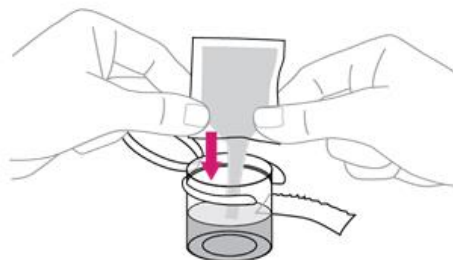
Należy upewnić się, że jest się gotowym, oraz że dziecko jest gotowe! Po wymieszaniu leku Isentress, należy użyć go w ciągu 30 minut.

Po podaniu dawki dziecku, należy wyrzucić wszystkie niewykorzystane resztki leku Isentress.



Wziąć 1 saszetkę leku ISENTRESS i strząsnąć granulat na dno saszetki.

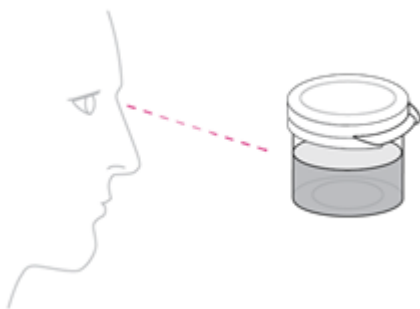
Rozerwać lub rozciąć saszetkę i dodać cały granulat do wody w pojemniczku do mieszania. Należy upewnić się, że saszetka jest całkowicie pusta.



Krok 7. Wymieszanie leku Isentress z wodą

Zatrzasnąć wieczko pojemniczka do mieszania. Delikatnie obracać pojemniczek do mieszania ruchem okrężnym przez 45 sekund, aby wymieszać granulat z wodą. Użyć zegarka lub stopera, aby odmierzyć 45 sekund. **NIE WSTRZĄSAĆ** mieszaniny.





Upewnić się, że granulat został wymieszany.
Jeśli nie został wymieszany, należy jeszcze przez jakiś czas obracać pojemniczek.
Mieszanka powinna wyglądać mętnie.

Krok 8. Sprawdzenie przepisanej dawki

Zastosować dawkę w „ml” przepisaną przez lekarza.

Należy pamiętać, że po każdej wizycie lekarskiej dawka może się zmieniać, dlatego należy upewnić się, że posiada się najbardziej aktualne zalecenie. Należy stawiać się na wszystkie wizyty lekarskie, aby dziecko otrzymywało właściwą dawkę!

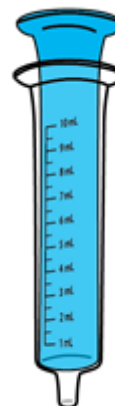
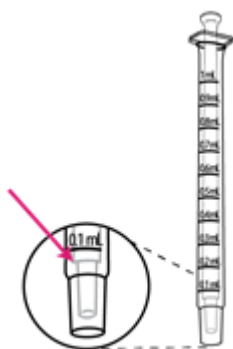
Krok 9. Wybranie właściwej strzykawki

Wybrać właściwą strzykawkę do przepisanej dziecku dawki:

BIAŁA
(1 ml)
dla dawki 1 ml lub mniej

ZIELONA
(3 ml)
dla dawki 1,5 ml do 3 ml

NIEBIESKA
(10 ml)
dla dawki 3,5 ml do 10 ml



Przesunąć tę część tłoka
na właściwe oznakowanie
na strzykawce

Następnie odnaleźć oznakowanie w ml na cylindrze strzykawki, które odpowiada dawce przepisanej dziecku.

Krok 10. Odmierzenie leku Isentress

Wcisnąć tłok w cylinder strzykawki
na tyle, na ile jest to możliwe



Włożyć końcówkę strzykawki do pojemnika z przygotowanym lekiem Isentress i odciągnąć tłok.



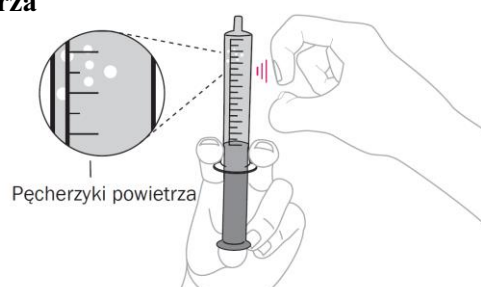
Zatrzymać tłok po osiągnięciu linii odpowiadającej przepisanej dziecku dawce.

WAŻNE:

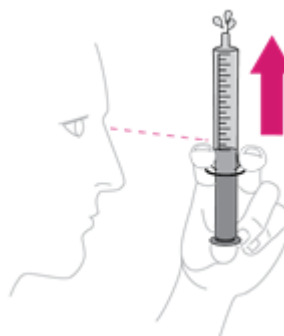
- Dawka dla dziecka może być inna niż widoczna na obrazku.
- Zazwyczaj w pojemniczku do mieszania pozostają niewykorzystane resztki gotowego leku Isentress.

Krok 11. Sprawdzenie obecności pęcherzyków powietrza

Unieść strzykawkę końcówką do góry. Stuknąć w strzykawkę palcem, aby spowodować uniesienie ewentualnych pęcherzyków powietrza ku górze.



Powoli nacisnąć tłok w celu usunięcia powietrza.



Ponownie sprawdzić ilość leku Isentress w strzykawce.

Jeśli w strzykawce jest mniej niż przepisana dawka, należy ponownie umieścić końcówkę w pojemniczku z przygotowanym lekiem Isentress i odciągnąć tłok do oznaczenia odpowiadającego właściwej dawce.

Krok 12. Podanie leku Isentress dziecku

Umieścić końcówkę strzykawki w ustach dziecka tak, aby dotykała prawego lub lewego policzka.



Powoli naciskać tłok, aby podać przygotowany lek Isentress. Jeśli dziecko się porusza, należy wyjąć końcówkę strzykawki z ust i spróbować ponownie. Ważne, aby dziecko przyjęło całą przepisaną dawkę (w końcówce strzykawki może pozostać nieznaczna ilość).

WAŻNE: Jeśli dziecko nie przyjmuje przepisanej dawki lub wypłuka jej część, należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania informacji o dalszym postępowaniu.

Krok 13. Czyszczenie

Niewykorzystane resztki przygotowanego leku Isentress należy wyrzucić do śmietnika.

Nie należy wylewać ich do zlewu.

Wyciągnąć tłoki ze wszystkich używanych strzykawek.

Umyć strzykawki, tłoki i pojemniczki do mieszania ręcznie ciepłą wodą i płynem do mycia naczyń.

Nie należy myć w zmywarce.

Oplukać wodą i wysuszyć na powietrzu.

Umieścić wszystkie elementy w czystym, suchym miejscu.



Jak przechowywać lek Isentress?

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie należy otwierać saszetek z lekiem Isentress do czasu, kiedy jest się gotowym do przygotowania dawki.

Należy przestrzegać terminów wizyt lekarskich, aby zawsze wiedzieć, ile leku Isentress podawać.
--