

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg raltegravīra (kālija sāls veidā) (*raltegravir*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 26,06 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Rozā, ovāla tablete, ar marķējumu "227" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ISENTRESS kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ordinē cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai (skatīt 4.2., 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk ārstam ar pieredzi HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

ISENTRESS jālieto kombinācijā ar citām aktīvām pretretrovīrusu zālēm (*ARTs – anti-retroviral therapies*) (4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie

Ieteicamā deva ir 400 mg (viena tablete) divas reizes dienā.

Pediātriskā populācija

Ieteicamā deva pediātriskiem pacientiem ar vismaz 25 kg ķermeņa masu ir 400 mg (viena tablete) divas reizes dienā. Ja nav iespējams norīt tableti, apsveriet domu par košļājamu tableti.

Pieejamās papildu formas un stiprumi:

ISENTRESS ir pieejams arī košļājamo tablešu veidā un kā granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Papildu informāciju par zāļu dozēšanu skatīt košļājamo tablešu un granulu iekšķīgas suspensijas pagatavošanai zāļu aprakstos.

Raltegravīra lietošanas drošums un efektivitāte neiznēsātiem jaundzimušajiem (<37 grūtniecības nedēļām) un jaundzimušajiem ar mazu ķermeņa masu dzimšanas brīdī (<2000 g) nav noskaidrota. Dati par šo populāciju nav pieejami, un ieteikumus par devām nevar sniegt.

Košļājamo tablešu maksimālā deva ir 300 mg divas reizes dienā. Tā kā zāļu formām ir atšķirīgi farmakokinētiskie profili, nedz košļājamās tabletes, nedz granulas iekšķīgās suspensijas pagatavošanai nevajadzētu aizvietot ar 400 mg tableti vai 600 mg tableti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Košļājamās

tabletes un granulas iekšķīgai suspensijai nav pētītas ar HIV inficētiem pusaudžiem (12 līdz 18 gadi) vai pieaugušajiem.

ISENTRESS ir pieejams arī pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem (kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg) 600 mg tablešu veidā lietošanai pa 1200 mg reizi dienā (divas 600 mg tabletes) iepriekš neārstētiem pacientiem vai pacientiem, kam panākta virusoloģiska supresija, lietojot sākotnējo ISENTRESS shēmu - 400 mg divas reizes dienā. 400 mg tabletes nevajadzētu lietot ārstēšanas shēmai ar 1200 mg reizi dienā. Papildu informāciju par zāļu dozēšanu skatīt 600 mg tablešu zāļu aprakstā.

Gados vecāki pacienti

Ir ierobežota raltegravīra lietošanas pieredze gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ šai pacientu grupai ISENTRESS jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagām aknu slimībām raltegravīra drošums un efektivitāte nav noskaidrota. Tādēļ pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ISENTRESS jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

ISENTRESS 400 mg tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Sagaidāmo farmakokinētikas profila izmaiņu dēļ tabletes nedrīkst sasmalcināt, sakošļāt vai sadalīt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi

Pacienti jābrīdina, ka pašreizējā pretretrovīrusu terapija neizārstē HIV, un nav pierādīts, ka tā pasargā no HIV transmisijas citiem cilvēkiem asins kontakta ceļā.

Raltegravīram ir relatīvi zema ģenētiskā barjera pret rezistenci. Tādēļ, kad vien iespējams, raltegravīrs jālieto kopā ar diviem citiem aktīviem ART, lai samazinātu iespējamo virusoloģisko neveiksmi un rezistences veidošanos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīnisko pētījumu dati par raltegravīra lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem ir ierobežoti un pamato tā lietošanu kombinācijā ar diviem nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) (emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu).

Depresija

Ziņots par depresiju, ieskaitot pašnāvnieciskas domas un izturēšanos, īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē. Pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē, jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagām aknu slimībām raltegravīra drošums un efektivitāte nav noskaidrota. Tādēļ pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem raltegravīrs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar esošiem aknu funkcijas traucējumiem, tai skaitā hronisku hepatītu, kombinētās pretretrovīrusu terapijas laikā biežāk novēro aknu funkcijas traucējumus, un šie pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Ja šo pacientu aknu slimība paasinās, jāapsver terapijas atlikšanas vai pārtraukšanas iespēja.

Pacientiem ar hronisku B un C hepatītu, kuri saņem kombinēto pretretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts smagu un potenciāli dzīvībai bīstamu nevēlamo blakusparādību aknās risks.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Imūnās reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* – CART), var rasties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai nenoskaidrotiem oportunistiskiem patogēniem, kas var izraisīt smagus klīniskus stāvokļus vai paasināt simptomus. Parasti šādas reakcijas novēro dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* (agrāk zināma kā *Pneumocystis carinii*) izraisīta pneimonija. Ikvienu iekaisuma reakciju pazīme ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks, un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Antacīdi

Raltegravīra lietošana kopā ar alumīniju un magniju saturošiem antacīdiem samazināja raltegravīra līmeni plazmā. Raltegravīra vienlaikus lietošana ar alumīniju un/vai magniju saturošiem antacīdiem nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rifampicīns

Jāievēro piesardzība, ja raltegravīru lieto kopā ar spēcīgiem uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 induktoriem (piemēram, rifampicīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu). Rifampicīns samazina raltegravīra līmeni plazmā; ietekme uz raltegravīra iedarbību nav zināma. Tomēr, ja nevar izvairīties no lietošanas vienlaikus ar rifampicīnu, var būt nepieciešams dubultot raltegravīra devu pieaugušajiem. Nav ieteikumu par raltegravīra kopā ar rifampicīnu lietošanu pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Miopātija un rabdomiolīze

Tika ziņots par miopātiju un rabdomiolīzi. Jāievēro piesardzība lietošanā pacientiem ar paaugstinātu rabdomiolīzes un miopātijas risku, jo zināms, ka šādi stāvokļi var rasties pacientiem, kuri saņem kombinēto terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Smagas ādas un paaugstinātas jutības reakcijas

Ziņots par smagām, potenciāli dzīvību apdraudošām un fatālām ādas reakcijām pacientiem, kuri lietoja raltegravīru vairumā gadījumu kopā ar citām zālēm, kas saistītas ar šādām reakcijām. Tās ietvēra Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskās epidermālās nekrolīzes gadījumus. Ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, kurām bija raksturīgi izsitumi, vispārēji simptomi, un dažkārt, orgānu darbības traucējumi, tai skaitā aknu mazspēja. Nekavējoties pārtrauciet raltegravīra un citu aizdomās turamo līdzekļu lietošanu, ja parādās smagu ādas reakciju vai paaugstinātas jutības reakciju pazīmes vai simptomi (tai skaitā, taču ne tikai, stipri izteikti izsitumi vai izsitumi kopā ar drudzi, vispārējs vājums, nespēks, muskuļu vai locītavu sāpes, bullas, mutes dobuma bojājumi, konjunktivīts, sejas tūska, hepatīts, eozinofīlija, angioedēma). Jākontrolē klīniskais stāvoklis, ieskaitot aknu aminotransferāžu līmeni, un jāsāk atbilstoša terapija. Vīlcināšanās pārtraukt ārstēšanu ar raltegravīru vai citiem aizdomās turamiem līdzekļiem, pēc stipri izteiktu izsitumu parādīšanās, var izraisīt dzīvībai bīstamas reakcijas.

Izsitumi

Izsitumi biežāk parādījās iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri saņem terapiju, kas satur raltegravīru un darunavīru, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņem ISENTRESS bez darunavīra vai darunavīru bez raltegravīra (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumos *in vitro* noteikts, ka raltegravīrs nav citohroma P450 (CYP) enzīmu substrāts, tas neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A, neinhibē UDP glikuronoziltransferāzes (UGTs) 1A1 un 2B7, neinducē CYP3A4 un neinhibē P-glikoproteīnu mediēto transportu. Pamatojoties uz šiem datiem, nav sagaidāms, ka raltegravīrs ietekmēs tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir minēto enzīmu vai P-glikoproteīnu substrāti.

Pētījumi *in vitro* un *in vivo* pierāda, ka raltegravīrs galvenokārt tiek izvadīts ar UGT1A1 starpniecību glikuronizācijas metabolisma ceļā.

Tika novērotas nozīmīgas raltegravīra farmakokinētikas atšķirības starp indivīdiem un katram indivīdam.

Raltegravīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Mijiedarbības pētījumos raltegravīrs klīniski nozīmīgi neietekmēja etravirīna, maraviroka, tenofovīra disoproksila fumarāta, hormonālo kontraceptīvo līdzekļu, metadona, midazolāma vai boceprevīra farmakokinētiku.

Dažos pētījumos raltegravīra lietošana vienlaikus ar darunavīru izraisīja nelielu darunavīra koncentrācijas samazināšanos plazmā; šis iedarbības mehānisms nav zināms. Tomēr raltegravīra ietekme uz darunavīra koncentrāciju plazmā netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Citu zāļu ietekme uz raltegravīra farmakokinētiku

Noteikts, ka raltegravīrs metabolizējas primāri caur UGT1A1, ir jāievēro piesardzība, raltegravīru lietojot kopā ar zālēm, kas zināmas kā spēcīgi UGT1A1 inhibitori (piemēram, rifampicīns). Rifampicīns samazina raltegravīra līmeni plazmā; ietekme uz raltegravīra iedarbību nav zināma. Tomēr, ja nevar izvairīties no lietošanas vienlaikus ar rifampicīnu, var būt nepieciešams dubultot raltegravīra devu pieaugušajiem. Nav ieteikumu par raltegravīra kopā ar rifampicīnu lietošanu pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Citu spēcīgu zāļu metabolizējošo enzīmu induktoru, tādu kā fenitoīns un fenobarbitāls, ietekme uz UGT1A1 nav zināma. Mazāk spēcīgus induktorus (piemēram, efavirenzu, nevirapīnu, etravirīnu, rifabutīnu, glikokortikoidus, asinszāli, pioglitazonu) var lietot vienlaikus ar rekomendēto raltegravīra devu.

Raltegravīru lietojot kopā ar zālēm, kas zināmas kā spēcīgi UGT1A1 inhibitori (piemēram, atazanavīrs), var paaugstināties raltegravīra līmenis plazmā. Mazāk spēcīgie UGT1A1 inhibitori (piemēram, indinavīrs, sakvinavīrs) arī var palielināt raltegravīra līmeni plazmā, taču mazākā mērā nekā atazanavīrs. Pie tam, tenofovīra disoproksila fumarāts var paaugstināt raltegravīra līmeni plazmā, tomēr šis iedarbības mehānisms nav zināms (skatīt 1. tabulu). Klīniskajos pētījumos lielai pacientu daļai, kuri lietoja atazanavīru un/vai tenofovīra disoproksila fumarātu optimizētās bāzes terapijas shēmā, abas zāles izraisīja raltegravīra līmeņa plazmā paaugstināšanos. Drošuma profils, ko novēroja pacientiem, kuri lietoja atazanavīru un/vai tenofovīra disoproksila fumarātu, bija vispārīgi līdzīgs drošuma profilam tiem pacientiem, kuri minētās zāles nelietoja. Tādēļ deva nav jāpielāgo.

Raltegravīra lietošana vienlaikus ar antacīdiem, kas satur divvērtīgo metālu katjonus, var samazināt raltegravīra absorbciju helātu veidošanās dēļ, kā rezultātā samazinās raltegravīra līmenis plazmā. Alumīniju un magniju saturošu antacīdu lietošana 6 stundu laikā pēc raltegravīra lietošanas ievērojami samazināja raltegravīra līmeni plazmā. Tapēc nav ieteicama raltegravīra vienlaikus lietošana ar alumīniju un/vai magniju saturošiem antacīdiem. Raltegravīra lietošana kopā ar kalcija karbonātu saturošu antacīdu samazināja raltegravīra līmeni plazmā, tomēr šī mijiedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Tāpēc, raltegravīru lietojot kopā ar kalcija karbonātu saturošu antacīdu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Raltegravīra lietošana vienlaikus ar citām zālēm, kas paaugstina kuņģa pH līmeni (piemēram, omeprazolu un famotidīnu) var paātrināt raltegravīra absorbciju un rezultātā palielināt raltegravīra līmeni plazmā (skatīt 1. tabulu). III fāzes pētījumos, pacientu apakšgrupā, kurā lietoja protonu sūkņa inhibitorus vai H₂ antagonistus, iegūtie drošuma profili bija līdzīgi kā apakšgrupā, kurā šos antacīdus nelietoja. Tādēļ, lietojot protonu sūkņu inhibitorus vai H₂ antagonistus, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Visi mijiedarbības pētījumi tika veikti pieaugušajiem.

1. tabula

Dati par farmakokinētisko mijiedarbību pieaugušajiem

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI		
<i>Proteāzes inhibitori (PI)</i>		
atazanavīrs /ritonavīrs (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑41 % raltegravīra C _{12st} ↑77 % raltegravīra C _{max} ↑24 % (UGT1A1 inhibīcija)	Raltegravīra deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
tipranavīrs /ritonavīrs (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓24 % raltegravīra C _{12st} ↓55 % raltegravīra C _{max} ↓18 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegravīra deva nav jāpielāgo.
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
efavirens (raltegravīrs 400 mg reizes deva)	raltegravīra AUC ↓36 % raltegravīra C _{12st} ↓21 % raltegravīra C _{max} ↓36 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegravīra deva nav jāpielāgo.
etravirīns (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 10 % raltegravīra C _{12st} ↓ 34 % raltegravīra C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 indukcija) etravirīna AUC ↑ 10 % etravirīna C _{12st} ↑ 17 % etravirīna C _{max} ↑ 4 %	Raltegravīra vai etravirīna deva nav jāpielāgo.
<i>Nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori</i>		
tenofovīra disoproksila fumarāts (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑49 % raltegravīra C _{12st} ↑3 % raltegravīra C _{max} ↑64 % (mijiedarbības mehānisms nav zināms) tenofovīra AUC ↓10 % tenofovīra C _{24st} ↓13 % tenofovīra C _{max} ↓23 %	Raltegravīra vai tenofovīra disoproksila fumarāta deva nav jāpielāgo.
<i>CCR5 inhibitori</i>		
maraviroks (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 37 % raltegravīra C _{12st} ↓ 28 % raltegravīra C _{max} ↓ 33 % (mijiedarbības mehānisms nav zināms) maraviroka AUC ↓ 14 % maraviroka C _{12st} ↓ 10 % maraviroka C _{max} ↓ 21 %	Raltegravīra vai maraviroka deva nav jāpielāgo.
HCV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI		
<i>NS3/4A proteāžu inhibitori (PI)</i>		
boceprevīrs (raltegravīrs 400 mg reizes deva)	raltegravīrs AUC ↑ 4 % raltegravīrs C _{12st} ↓ 25 % raltegravīrs C _{max} ↑ 11 % (darbības mehānisms nav zināms)	Raltegravīra vai boceprevīra devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
PRETMIKROBU LĪDZEKĻI		
<i>Līdzekļi pret mikobaktērijām</i>		
rifampicīns (raltegravīrs 400 mg reizes deva)	raltegravīra AUC ↓40 % raltegravīra C _{12st} ↓61 % raltegravīra C _{max} ↓38 % (UGT1A1 indukcija)	Rifampicīns pazemina raltegravīra līmeni plazmā. Ja vienlaikus lietošana ar rifampicīnu ir nepieciešama, jāapsver raltegravīra devas dubultošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI		
midazolāms (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	midazolāms AUC ↓8 % midazolāms C _{max} ↑3 %	Raltegravīra vai midazolāma deva nav jāpielāgo. Šie rezultāti liecina, ka raltegravīrs nav CYP3A4 induktors vai inhibitors, un nav sagaidāms, ka raltegravīrs ietekmēs zāļu, kas ir CYP3A4 substrāti, farmakokinētiku.
METĀLU KATJONUS SATUROŠI ANTACĪDI		
alumīnija un magnija hidroksīdu saturoši antacīdi (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 49 % raltegravīra C _{12 hr} ↓ 63 % raltegravīra C _{max} ↓ 44 % <u>2 stundas pirms raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 51 % raltegravīra C _{12 hr} ↓ 56 % raltegravīra C _{max} ↓ 51 % <u>2 stundas pēc raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 30 % raltegravīra C _{12 hr} ↓ 57 % raltegravīra C _{max} ↓ 24 % <u>6 stundas pirms raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 13 % raltegravīra C _{12 hr} ↓ 50 % raltegravīra C _{max} ↓ 10 % <u>6 stundas pēc raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 11 % raltegravīra C _{12 hr} ↓ 49 % raltegravīra C _{max} ↓ 10 % (helātu ar metāla katjoniem veidošanās dēļ)	Alumīniju un magniju saturošu antacīdu lietošana samazina raltegravīra līmeni plazmā. Raltegravīra vienlaikus lietošana ar alumīniju un/vai magniju saturošiem antacīdiem nav ieteicama.
kalcija karbonātu saturoši antacīdi (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 55 % raltegravīra C _{12 hr} ↓ 32 % raltegravīra C _{max} ↓ 52 % (helātu ar metāla katjoniem veidošanās dēļ)	Raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
Citu METĀLU KATJONI		
Dzelzs sāļi	Sagaidāms: raltegravīra AUC ↓ (helātu ar metāla katjoniem veidošanās dēļ)	Sagaidāms, ka vienlaicīgi lietoti dzelzs sāļi pazeminās raltegravīra līmeni plazmā; dzelzs sāļu lietošana ne agrāk kā divas stundas pēc raltegravīra lietošanas var ierobežot šo iedarbību.
H2 BLOKATORI UN PROTONU SŪKŅA INHIBITORI		
omeprazols (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑ 37 % raltegravīra C _{12 hr} ↑ 24 % raltegravīra C _{max} ↑ 51 % (palielināta uzsūkšanās)	Raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
famotidīns (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑ 44 % raltegravīra C _{12 hr} ↑ 6 % raltegravīra C _{max} ↑ 60 % (palielināta uzsūkšanās)	Raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
HORMONĀLIE KONTRACEPTĪVIE LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols Norelgestromīns (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	Etinilestradiola AUC ↓ 2 % Etinilestradiola l C _{max} ↑ 6 % Norelgestromīna AUC ↑ 14 % Norelgestromīna C _{max} ↑ 29 %	Raltegravīra vai hormonālo kontraceptīvo līdzekļu (uz estrogēnu un/vai progesteronu bāzes) devas nav jāpielāgo.
OPIOĪDI, PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
metadons (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	metadona AUC ↔ metadona C _{max} ↔	Raltegravīra vai metadona deva nav jāpielāgo.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1000 sagaidāmu grūtniecību iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā, kuras pirmajā trimestrī bija lietojušas 400 mg raltegravīra divas reizes dienā, neuzrāda radītas malformācijas. Pētījumi ar dzīvniekiem ir uzrādījuši reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par vidēju skaitu (vairāk nekā 300-1000 sagaidāmu grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā, kuras otrajā un/vai trešajā trimestrī bija lietojušas 400 mg raltegravīra divas reizes dienā, neuzrāda paaugstinātu toksiskas ietekmes risku uz augli/jaundzimušo. Grūtniecības laikā var lietot raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, ja tas klīniski ir nepieciešams.

Preretrovīrusu grūtniecības reģistrs (Antiretroviral Pregnancy Registry)

Lai novērtētu ietekmi mātei/auglim, ja raltegravīrs netīši lietots grūtniecības laikā, ir izveidots preretrovīrusu grūtniecības reģistrs. Ārsti tiek mudināti reģistrēt pacientus šajā reģistrā.

Parasti, ja tiek izlemts lietot pretvīrusu līdzekļus HIV infekcijas ārstēšanai grūtniecēm un attiecīgi samazināt HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajiem, lai raksturotu drošību auglim, iesaka novērtēt datus par pētījumiem dzīvniekiem kā arī klīnisko pieredzi grūtniecēm.

Barošana ar krūti

Raltegravīrs/metabolīti izdalās cilvēka pienā tādā daudzumā, ka ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, ir iespējama. Pieejamie

farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par raltegravīra/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lai izvairītos no HIV pārnesanas zīdāinim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav novērota ietekme uz fertilitāti žurku tēviņiem un mātītēm devās līdz 600 mg/kg/dienā, kuru iedarbība atbilst 3 reizes lielākām devām kā ieteicams cilvēkiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažiem pacientiem, kuri lietoja raltegravīru saturošu terapijas shēmu, ziņots par reiboni. Reibonis varētu ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Randomizētos klīniskajos pētījumos raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā tika lietots kombinācijā ar fiksētām vai optimizētām bāzes terapiju shēmām, lai ārstētu iepriekš neārstētus (N=547) un iepriekš ārstētus (N=462) pieaugušos līdz pat 96 nedēļām ilgi. Vēl 531 iepriekš neārstēts pieaugušais saņēma 1200 mg raltegravīra reizi dienā kopā ar emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu līdz 96 nedēļām ilgi. Skatīt 5.1. apakšpunktu.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas saistītas ar terapiju, bija galvassāpes, slikta dūša un sāpes vēderā. Visbiežāk ziņotās smagās blakusparādības bija imūnsistēmas reaktivācijas sindroms un izsitumi. Raltegravīra terapijas pārtraukšanas biežums nevēlamu blakusparādību dēļ klīniskajos pētījumos bija 5 % vai mazāk.

Rabdomiolīze bija 400 mg raltegravīra divas reizes dienā pēcreģistrācijas lietošanas periodā retāk ziņota nopietna blakusparādība.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kuras pētnieki atzina par cēloniski saistītām ar raltegravīru (vienu pašu vai kombinācijā ar citiem ART), tāpat kā pēcreģistrācijas periodā konstatētās blakusparādības, ir uzskaitītas zemāk, saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju. Biežums norādīts kā bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Infekcijas un infestācijas	retāk	dzimumorgānu herpes, folikulīts, gastroenterīts, <i>herpes simplex</i> , herpes vīrusa infekcija, herpes zoster, gripa, limfmezglu abscess, <i>molluscum contagiosum</i> , nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	retāk	ādas papilomas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	retāk	anēmija, dzelzs deficīta anēmija, sāpes limfmezglos, limfadenopātija, neitropēnija, trombocitopēnija

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Imūnās sistēmas traucējumi	retāk	imūnās rekonstitūcijas sindroms, paaugstināta jutība pret zālēm, paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	bieži retāk	samazināta apetīte kaheksija, cukura diabēts, dislipidēmija, hiperholesterinēmija, hiperglikēmija, hiperlipidēmija, hiperfāģija, palielināta apetīte, polidipsija, neparasta tauku pārsadale ķermenī
Psihiskie traucējumi	bieži retāk	murgaini sapņi, bezmiegs, nakts murgi, neparasta uzvedība, depresija psihiski traucējumi, pašnāvības mēģinājums, nemiers, apmulsums, depresīvs garastāvoklis, klīniskā depresija, bezmiegs nakts vidū, mainīgs garastāvoklis, panikas lēkme, miega traucējumi, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība (īpaši pacientiem ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē)
Nervu sistēmas traucējumi	bieži retāk	reibonis, galvassāpes, paaugstināta psihomotorā aktivitāte amnēzija, karpālā kanāla sindroms, kognitīvi traucējumi, uzmanības traucējumi, posturāls reibonis, disgeuzija (garšas traucējumi), pastiprināta miegainība, hipoestēzija, letarģija, atmiņas traucējumi, migrēna, perifērā neiropātija, parestēzija, miegainība, sasprindzinājuma galvassāpes, trīce, sliktas kvalitātes miegs
Acu bojājumi	retāk	redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	bieži retāk	reibonis troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	retāk	sirdsklauves, sinusa bradikardija, ventrikulārās ekstrasistoles
Asinsvadu sistēmas traucējumi	retāk	karstuma viļņi, hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	retāk	disfonija, epistakse, aizlikts deguns
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	bieži retāk	vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā, caureja, flatulence, slikta dūša, vemšana, dispepsija gastrīts, diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, kuņģa darbības traucējumi, diskomforta sajūta anorektālajā apvidū, aizcietējums, sausa mute, diskomforta sajūta epigastrijā, erozīvs duodenīts, atraugas, gastroezofageālā atvīlņa slimība, gingivīts, glosīts, odinofāģija, akūts pankreatīts, kuņģa čūla, asiņošana no taisnās zarnas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	retāk	hepatīts, aknu steatoze, alkohola izraisīts hepatīts, aknu mazspēja

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Ādas un zemādas audu bojājumi	bieži retāk	izsitumi akne, alopēcija, aknes veida dermatīts, sausa āda, eritēma, sejas novājēšana, hiperhidroze, lipoatrofija, iegūta lipodistrofija, lipohipertrofija, svīšana naktī, prurigo, nieze, vispārēja nieze, makulāri izsitumi, makulo-papulāri izsitumi, niezoši izsitumi, ādas bojājumi, nātrene, kserodermija, Stīvensa-Džonsona sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS</i>)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	retāk	artralģija, artrīts, muguras sāpes, sāpes sānos, skeleta-muskuļu sāpes, mialģija, sāpes kaklā, kaulu sāpes, sāpes ekstremitātēs, tendinīts, rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	retāk	nieru mazspēja, nefrīts, nefrolitiāze, niktūrija, nieru cista, nieru darbības traucējumi, tubulointerstiāls nefrīts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	retāk	erektilā disfunkcija, ginekomastija, menopauzes simptomi
Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	bieži retāk	astēnija, nogurums, drudzis diskomforta sajūta krūtīs, drebuļi, sejas tūska, palielināts taukaudu daudzums, savārgums, submandibulārs veidojums, perifērā tūska, sāpes, nervozitātes sajūta
Izmeklējumi	bieži retāk	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis asinīs, netipiski limfocīti, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts pancreas amilāzes līmenis asinīs samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, pazemināts albumīna līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs, paaugstināts kreatīna fofokināzes līmenis, paaugstināts glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā, glikoze urīnā, palielināts augsta blīvuma lipoproteīnu daudzums asinīs, vidukļa apkārtmēra palielināšanās, palielināts starptautiskais normētais indekss, palielināts zema blīvuma lipoproteīnu daudzums asinīs, samazināts trombocītu skaits, eritrocītu klātbūtne urīnā, palielināta ķermeņa masa, samazināts balto asins šūnu skaits

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	retāk	nejauša pārdozēšana

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Tika ziņots par vēža gadījumiem iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri uzsāka lietot raltegravīru vienlaikus ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Specifiskie vēžu veidi un skaits atbilda tam, ko novēro populācijā ar izteiktu imūndeficītu. Šajos pētījumos vēža attīstības risks raltegravīra lietotāju grupā un salīdzinošo zāļu lietotāju grupās bija līdzīgs.

Tika novērotas 2.-4. pakāpes kreatinīna kināzes laboratorisko rādītāju patoloģijas pacientiem, kurus ārstēja ar raltegravīru. Tika ziņots par miopātiju un rabdomiolīzi. Jāievēro piesardzība lietošanā pacientiem ar paaugstinātu rabdomiolīzes un miopātijas risku, jo zināms, ka šādi stāvokļi var rasties pacientiem, kuri saņem kombinēto terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārēji atzītiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju. Gadījumu sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy – CART*), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātisku vai nenoskaidrotu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks, un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Katrai no šādām klīniskajām blakusparādībām bija vismaz viens būtisks gadījums: dzimumorgānu herpes, anēmija, imūnsistēmas reaktivācijas sindroms, depresija, garīgi traucējumi, pašnāvības mēģinājums, gastrīts, hepatīts, nieru mazspēja, nejauša pārdozēšana.

Klīniskajos pētījumos ar iepriekš ārstētiem pacientiem, izsitumi neatkarīgi no cēloņsakarības biežāk tika novēroti lietojot terapijas shēmas, kas satur raltegravīru un darunavīru, salīdzinājumā ar tām, kas satur raltegravīru bez darunavīra vai darunavīru bez raltegravīra. Tomēr, ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu rašanās biežums bija līdzīgs. No iedarbības atkarīgu izsitumu (visas cēloņsakarības) biežums attiecīgi bija 10,9; 4,2, un 3,8 uz 100 pacientgadiem (PG); bet ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu rašanās biežums attiecīgi bija 2,4; 1,1 un 2,3 uz 100 PG. Šie izsitumi bija vieglas līdz mērenas pakāpes un terapija nebija jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar vienlaikus B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusu infekciju

Klīniskajos pētījumos 79 pacienti bija vienlaikus inficēti ar B hepatītu, 84 pacienti - vienlaikus inficēti ar C hepatītu un 8 pacienti - vienlaikus inficēti ar B hepatītu un C hepatītu, un viņi tika ārstēti ar raltegravīru kombinācijā ar citiem līdzekļiem pret HIV-1. Visumā raltegravīra drošuma profils pacientiem ar vienlaikus B hepatīta un/vai C hepatīta infekciju bija līdzīgs tam, ko novēroja pacientiem bez vienlaikus B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusu infekcijas, lai gan novērotais AlAT un AsAT patoloģiju skaits bija nedaudz lielāks apakšgrupās, kurā pacienti bija vienlaikus inficēti ar B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusu.

Pēc 96 nedēļu ilgas terapijas, iepriekš ārstētiem pacientiem 2. vai augstākas pakāpes laboratorijas izmeklējumu patoloģijas, kas bija AlAT, AsAT vai kopējā bilirubīna pakāpes pasliktināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, novēroja attiecīgi 29 %, 34 % un 13 % pacientu ar vienlaikus infekciju, kurus ārstēja ar raltegravīru, salīdzinot ar attiecīgi 11 %, 10 % un 9 % visu pārējo pacientu, kurus ārstēja ar raltegravīru. Pēc 240 nedēļu ilgas terapijas, iepriekš neārstētiem pacientiem 2. vai augstākas pakāpes laboratorijas izmeklējumu patoloģijas, kas bija AlAT, AsAT vai kopējā bilirubīna pakāpes pasliktināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, novēroja attiecīgi 22 %, 44 % un 17 % pacientu ar

vienlaikus infekciju, kurus ārstēja ar raltegravīru, salīdzinot ar attiecīgi 13 %, 13 % un 5 % visu pārējo pacientu, kurus ārstēja ar raltegravīru.

Pediātriskā populācija

Bērni un pusaudži vecumā no 2-18 gadiem

Raltegravīrs kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem tika pētīts IMPAACT P1066 pētījumā 126 ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš ārstētiem ar HIV-1 inficētiem bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). 96 no 126 pacientiem lietoja raltegravīru rekomendētajās devās.

Šiem 96 bērniem un pusaudžiem ar zāļu lietošanu saistīto blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe 48 nedēļu laikā bija līdzīgs tam, ko novēroja pieaugušajiem.

Vienam pacientam novēroja tādas ar zāļu lietošanu saistītas 3. pakāpes klīniskās blakusparādības kā paaugstinātu psihomotoro aktivitāti, neparastu uzvedību un bezmiegu; vienam pacientam novēroja ar zāļu lietošanu saistītus nopietnus 2. pakāpes alerģiskus izsitumus.

Vienam pacientam novēroja ar zāļu lietošanu saistītas izmaiņas analīzēs, kas bija 4. pakāpes ALAT un 3. pakāpes AsAT un kas tika uzskatītas par nopietnām.

Zīdaiņi un mazi bērni, vecumā no 4 nedēļām līdz 2 gadiem

IMPAACT P1066 pētījumā raltegravīrs ir pētīts arī 26 ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem un maziem bērniem vecumā no 4 nedēļām līdz mazāk kā 2 gadu vecumam, kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Šiem 26 zīdaiņiem un maziem bērniem ar zālēm saistīto blakusparādību biežums, tips un smagums līdz 48. nedēļai bija salīdzināms ar tiem, kas novēroti pieaugušajiem.

Vienam pacientam novēroja 3. pakāpes ar zālēm saistītus alerģiskus izsitumus, kuru dēļ bija nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana.

Jaundzimušie, kas bijuši pakļauti HIV-1 iedarbībai

IMPAACT P1110 (skatīt 5.2. apakšpunktu) prasībām atbilstošie zīdaiņi bija dzimuši ne agrāk kā 37. grūtniecības nedēļā, un viņu masa bija vismaz 2 kg. Sešpadsmit (16) jaundzimušie saņēma 2 ISENTRESS devas pirmo 2 dzīves nedēļu laikā, un 26 jaundzimušie 6 nedēļas saņēma šīs zāles katru dienu; visus jaundzimušos apsekoja 24 nedēļas. Ar zālēm saistītas klīniskas blakusparādības nenovēroja, bet novēroja trīs gadījumus, kad bija ar zālēm saistītas laboratoriskas blakusparādības (vienā gadījumā bija pārejoša 4. pakāpes neitropēnija pētāmajai personai, kam zidovudīns bija lietots profilaktiski, lai novērstu slimības nodošanu bērnam no mātes (PMTCT), un divos gadījumos bija paaugstināts bilirubīna līmenis (1. pakāpes un 2. pakāpes), bet šos gadījumus neuzskatīja par būtiskiem, un to dēļ nebija vajadzīga īpaša terapija).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamajām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama specifiska informācija par ārstēšanu raltegravīra pārdozēšanas gadījumā.

Pārdozēšanas gadījumā vēlams izmantot standarta uzturošos pasākumus, piemēram, izdalīt neabsorbēto vielu no kuņģa-zarnu trakta, veikt klīnisko novērošanu (tai skaitā veikt elektrokardiogrammu) un uzsākt uzturošo terapiju, ja nepieciešams. Jāņem vērā, ka raltegravīrs klīniskai lietošanai ir kālija sāls veidā. Nav zināms, cik lielā apjomā raltegravīru var dializēt.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, integrāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AJ01.

Darbības mehānisms

Raltegravīrs ir integrāzes ķēdes pārnese inhibitori, kas ir aktīvs pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV-1). Raltegravīrs inhibē integrāzes, HIV-kodētā enzīma, kas nepieciešams vīrusu replikācijai, katalītisko aktivitāti. Integrāzes inhibīcija novērš HIV genoma kovalento saistīšanos, jeb integrāciju, saimnieka šūnas genomā. HIV genoms, kam neizdodas integrēties, nevar dot signālu jaunu infekciozu vīrusa daļiņu veidošanai, tādēļ integrācijas inhibīcija pasargā no vīrusu infekcijas izplatīšanās.

Pretrretrovīrusu aktivitāte *in vitro*

Raltegravīrs koncentrācijā 31 ± 20 nM izraisīja 95 % HIV-1 replikācijas inhibīciju (IC_{95}) (salīdzinot ar neārstētu, ar vīrusu inficētu kultūru) cilvēka T-limfoīdu šūnas kultūrās, kas inficētas ar šūnu virknei piemērotu HIV-1 variantu H9IIIB. Turklāt, raltegravīrs inhibē vīrusa replikāciju ar mutagēnu aktivētās cilvēka perifēro asiņu mononukleāro šūnu kultūrās, kas inficētas ar atšķirīgiem galvenajiem HIV-1 klīniskajiem izolātiem, tai skaitā pret 5 ne-B apakštipu izolātiem un pret atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem un proteāzes inhibitoriem rezistentiem izolātiem. Viena cikla infekcijas analīzēs konstatēja, ka raltegravīrs inhibēja 23 HIV izolātu infekciju, kas pārstāvēja 5 ne-B tipus un 5 cirkulējošās rekombinantās formas ar IC_{50} līmeni robežās no 5 līdz 12 nM.

Rezistence

Lielākā daļa vīrusu izolātu no pacientiem, kuriem raltegravīra terapija bija neveiksmīga, bija izteikta raltegravīra rezistence, ko izraisīja divu vai vairāk mutāciju veidošanās integrāzē. Lielākai daļai bija raksturīgās mutācijas pie aminoskābes 155 (N155 mainīts uz H), aminoskābes 148 (Q148 mainīts uz H, K vai R) vai aminoskābes 143 (Y143 mainīts uz H, C vai R), kopā ar vienu vai vairākām papildus integrāzes mutācijām (piem., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Raksturīgās mutācijas samazina vīrusu jutību pret raltegravīru, un papildus citas mutācijas izraisa turpmāku raltegravīra jutības samazināšanos. Faktori, kas samazina rezistences attīstības iespējamību, ir zema sākotnējā vīrusu slodze un cita aktīva pretrretrovīrusu līdzekļa lietošana. Mutācijas, kas izraisa rezistenci pret raltegravīru, kopumā arī rada rezistenci pret integrāzes ķēdes pārnese inhibitoru elvitegravīru. Aminoskābes 143 mutācijas izraisa lielāku rezistenci pret raltegravīru nekā elvitegravīru, un E92Q mutācija rada lielāku rezistenci pret elvitegravīru nekā raltegravīru. Vīrusi, kuri satur mutācijas pie aminoskābes 148, kopā ar vienu vai vairākām citām raltegravīra rezistences mutācijām, var radīt arī klīniski nozīmīgu rezistenci pret dolutegravīru.

Klīniskie pētījumi

Raltegravīra efektivitāti pamatoja 96 nedēļu datu analīze no diviem, randomizētiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem (BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2, Protokols 018 un 019) ar pretrretrovīrusu terapiju iepriekš ārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem un 240 nedēļu datu analīze no, randomizēta, dubultmaskēta, aktīvi kontrolēta klīniskā pētījuma (STARTMRK, Protokols 021) ar pretrretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem.

Efektivitāte

Pieauguši pacienti ar iepriekš veiktu terapiju

BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2 (daudzcentru, randomizēti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi) novērtēja raltegravīra 400 mg, lietota divas reizes dienā, salīdzinot ar placebo vienlaikus ar optimālo bāzes terapiju (OBT), drošumu un pretretrovīrusu aktivitāti HIV inficētiem pacientiem, 16 gadus veciem un vecākiem, ar dokumentētu rezistenci vismaz 1 no 3 pretretrovīrusu terapiju zāļu grupām (NRTI, NNRTI, PI). Pirms randomizācijas OBT izvēlējās pētnieks, ņemot vērā pacienta iepriekšējo terapijas vēsturi, kā arī standarta genotipu un fenotipu vīrusu rezistences pārbaudes.

Pacientu demogrāfiskie dati (dzimums, vecums un rase) un sākuma rādītāji starp grupām, kurās saņēma 400 mg raltegravīra divas reizes dienā un placebo, bija salīdzināmi. Pacientu iepriekš lietoto pretretrovīrusu zāļu skaita mediāna bija 12, bet lietošanas laika mediāna - 10 gadi. OBT lietoto ART skaita mediāna bija 4.

48 nedēļu un 96 nedēļu analīžu rezultāti

2. tabulā demonstrēti (48 nedēļu un 96 nedēļu) rezultāti pacientiem, kuri lietoja ieteicamās raltegravīra 400 mg devas, lietotas divas reizes dienā, no apvienotajiem BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2 pētījumiem.

2. tabula

Efektivitātes rādītāji 48. un 96. nedēļās

Apvienotie BENCHMRK 1 un 2	48. nedēļa		96. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
HIV-RNS < 400 kopijas/ml (95 % TI)				
procentos				
Visi pacienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
kopijas/ml				
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 un ≤ 200	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
šūnas/mm³				
> 200 šūnas/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Jutības skala (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 un vairāk	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNS < 50 kopijas/ml (95 % TI)				
procentos				
Visi pacienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
kopijas/ml				
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 un ≤ 200	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
šūnas/mm³				
> 200 šūnas/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Jutības skala (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)

Apvienotie BENCHMRK 1 un 2	48. nedēļa		96. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Rādītāji				
	2 un vairāk	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)
Vidējās CD4 šūnu izmaiņas (95 % TI), šūnas/mm³				
Visi pacienti [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopijas/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4 skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 šūnas/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Jutības skala (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 un vairāk	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Nepabeigts tiek uzskatīts par neveiksmīgu: pacienti, kuri piedalīšanos pētījumā pārtrauca priekšlaicīgi, pēc tam tiek kvalificēti kā neveiksmīgi. Pacientu skaits procentos, kuriem ziņots par atbildes reakciju un atbilstoši 95 % ticamības intervālu.

[‡] Prognozes faktoru analīzei, virusoloģiskās neveiksmes tiek pārnestas pie skaita procentos ar < 400 un 50 kopijām/ml. Aprēķinot vidējās CD4 izmaiņas, virusoloģiskās neveiksmes tika pārnestas, izmantot sākuma datus.

[§] Genotipu jutības skala (GSS) tika definēta kā kopējie iekšēji lietojamie ART optimālajā bāzes terapijā (OBT), pret kuriem pacientu vīrusu izolāti uzrādīja genotipu jutību, ko pamato genotipu rezistences testi. Enfuvirtīda lietošana OBT ar enfuvirtīdu iepriekš nekad neārstētiem pacientiem tika uzskatīta par vienām aktīvām OBT zālēm. Līdzīgi, darunavīra lietošana OBT ar darunavīru iepriekš nekad neārstētiem pacientiem tika uzskatīta par vienām aktīvām OBT zālēm.

Lietojot raltegravīru, virusoloģiskā atbildes reakcija (izmantojot pieeju Nepilnīga atbildes reakcija = Atbildes reakcijas nav) HIV RNS < 50 kopijām/ml 16. nedēļā tika sasniegta 61,7 % pacientu, 48. nedēļā 62,1 % pacientu un 96. nedēļā 57 % pacientu. Dažiem pacientiem vīrusa atgriešanās notika starp 16. nedēļu un 96. nedēļu. Faktori, kas saistīti ar neefektivitāti, ir augsta sākotnējā vīrusu slodze un OBT, kas neietvēra vismaz vienu spēcīgu aktīvo līdzekli.

Terapijas nomaiņa uz raltegravīru

Pētījumi SWITCHMRK 1 & 2 (Protokoli 032 un 033) novērtēja ar HIV inficētus pacientus, kuri lietoja supresīvo (skrīninga HIV RNS < 50 kopijām/ml; stabils režīms > 3 mēnešus) terapiju ar lopinavīru 200 mg (+) ritonavīru 50 mg 2 tabletes divas reizes dienā plus vismaz 2 nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus un kurus randomizēja attiecībā 1:1, lai turpinātu lietot vai nu lopinavīru (+) ritonavīru 2 tabletes divas reizes dienā (attiecīgi, n=174 un n=178) vai terapiju nomaiņīja uz lopinavīru (+) ritonavīru ar raltegravīru 400 mg divas reizes dienā (attiecīgi, n=174 un n=176). Netika izslēgti pacienti ar virusoloģisku neveiksmi slimības vēsturē, un iepriekš lietotu pretretrovīrusu terapiju skaits nebija ierobežots.

Šie pētījumi tika pārtraukti 24. nedēļā pirms primārajām efektivitātes analīzēm, jo netika pierādīts, ka raltegravīra terapija ir ekvivalenta lopinavīra (+) ritonavīra terapijai. Abos pētījumos 24. nedēļā HIV RNS supresija mazāk par 50 kopijām/ml tika saglabāta 84,4 % pacientu raltegravīra grupā un

90,6 % lopinavīra (+) ritanovīra grupā (nepabeigts = neveiksmīgs). Par to, kādos gadījumos nepieciešams lietot raltegravīru kopā ar citām divām aktīvajām vielām, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Iepriekš neārstēti pieauguši pacienti

STARTMRK (multicentru, randomizēts, dubultmaskēts, aktīvi kontrolēts pētījums) novērtēja raltegravīra 400 mg divas reizes dienā drošumu un pretvīrusu aktivitāti, salīdzinot ar efavirenzu 600 mg pirms gulētiešanas kombinācijā ar emtricitabīnu (+) tenofovīra disoproksila fumarātu iepriekš neārstētiem ar HIV inficētiem pacientiem ar HIV RNS > 5000 kopijām/ml. Randomizācija tika veikta pēc HIV RNS līmeņa ($\leq 50\,000$ kopijas/ml; un $> 50\,000$ kopijas/ml) un B hepatīta vai C hepatīta statusa (pozitīvs vai negatīvs) skrīninga.

Pacientu demogrāfiskie dati (dzimums, vecums un rase) un sākuma rādītāji starp grupām, kurā saņēma 400 mg raltegravīra divas reizes dienā un kurā saņēma efavirenzu 600 mg pirms gulētiešanas, bija salīdzināmi.

48 nedēļu un 240 nedēļu analīžu rezultāti

Atbilstoši primārajam efektivitātes mērķparametram, pacientu attiecība, kuri 48. nedēļā sasniedza HIV RNS < 50 kopijām/ml, bija 241/280 (86,1 %) raltegravīra grupā un 230/281 (81,9 %) efavirenza grupā. Terapijas atšķirības (raltegravīrs – efavirenz) bija 4,2% ar atbilstošu 95 % TI (-1,9; 10,3), kas pierādīja, ka raltegravīrs ir līdzvērtīgs efavirenzam (līdzvērtīguma p-līmenis < 0,001). 240. nedēļā terapijas atšķirības (raltegravīrs – efavirenz) bija 9,5 % ar atbilstošu 95 % TI (1,7; 17,3). 3. tabulā demonstrēti STARTMRK pētījuma (48 nedēļu un 240 nedēļu) rezultāti pacientiem, kuri lietoja rekomendēto raltegravīra 400 mg devu divas reizes dienā.

3. tabula

Efektivitātes rādītāji 48. un 240. nedēļās

STARTMRK pētījums	48. nedēļa		240. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 281)	Efavirenz 600 mg pirms gulētiešanas (N = 282)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 281)	Efavirenz 600 mg pirms gulētiešanas (N = 282)
HIV-RNA < 50 kopijas/ml (95 % TI) procentos				
Visi pacienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ kopijas/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 and ≤ 200 šūnas/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 šūnas/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Vīrusa apakštipu B atvasinājumi	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ne B atvasinājumi	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Vidējās CD4 šūnu izmaiņas (95 % TI), šūnas/mm³				
Visi pacienti [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)

STARTMRK pētījums	48. nedēļa		240. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 281)	Efavirenz 600 mg pirms gulētiešanas (N = 282)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 281)	Efavirenz 600 mg pirms gulētiešanas (N = 282)
≤ 100 000 kopijas/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-skaitis ≤ 50 šūnas/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 šūnas/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Vīrusa apakštīpu B atvasinājumi	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ne B atvasinājumi	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Nepabeigts tiek uzskatīts par neveiksmīgu: pacienti, kuri piedalīšanos pētījumā pārtrauca priekšlaicīgi, pēc tam tiek kvalificēti kā neveiksmīgi. Pacientu skaits procentos, kuriem ziņots par atbildes reakciju un atbilstoši 95 % ticamības intervālu (CI).

‡ Prognozes faktoru analīzei, virusoloģiskās neveiksmes tiek pārnestas pie skaita procentos < 50 un pie 400 kopijām/ml. Aprēķinot vidējās CD4 izmaiņas, virusoloģiskās neveiksmes tika pārnestas, izņemot sākuma datus.

Piezīme: Analīzes veiktas, izmantojot visus pieejamos datus.

Raltegravīrs un efavirenz tika lietoti kopā ar emtricitabīnu (+) tenofovīra disoproksila fumarātu.

Pediātriskā populācija

Bērni un pusaudži vecumā no 2 līdz 18 gadiem

IMPAACT P1066 ir I/II fāzes atklāts daudzcentru pētījums, lai novērtētu raltegravīra farmakokinētisko profilu, drošumu, panesamību un efektivitāti ar HIV inficētiem bērniem. Pētījumā tika iesaistīti 126 iepriekš ārstēti bērni un pusaudži vecumā no 2 līdz 18 gadiem. Pacienti tika sadalīti atbilstoši vecumam, vispirms iesaistot pusaudžus, pēc tam jaunākus bērnus. Pacienti saņēma vai nu 400 mg tablešu zāļu formu (6 līdz 18 gadus veci) vai košļājamo tablešu zāļu formu (no 2 līdz mazāk kā 12 gadus veci). Raltegravīrs tika ordinēts, izmantojot optimizēto pamata shēmu.

Devu pielāgošanas posmā sākumā tika veikts intensīvs farmakokinētisko datu vērtējums. Devas tika izvēlētas atbilstoši datiem par pieaugušajiem, ja tika sasniegta līdzīga raltegravīra plazmas koncentrācija un līdzsvara koncentrācija kā pieaugušajiem, ar pieņemamu īstermiņa drošumu. Pēc tam, kad tika izvēlētas devas, tika iekļauti papildus pacienti, lai novērtētu ilgtermiņa drošumu, panesamību un efektivitāti. 96 no 126 pacientiem saņēma raltegravīru rekomendētās devās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4. tabula

Sākuma un efektivitātes rādītāji no 24 nedēļas līdz 48 nedēļai IMPAACT P1066 pētījumā (vecumā no 2 līdz 18 gadiem)

Rādītāji	Gala devas populācija	
	N=96	
Demogrāfiskie dati		
Vecums (gadi), mediānas [robežas]	13 [2 – 18]	
Vīriešu dzimums	49 %	
Rase		
Baltās rases pārstāvji	34 %	
Melnās rases pārstāvji	59 %	
Sākuma rādītāji		
Plazmas HIV-1 RNS (\log_{10} kopijas/ml), vidēji [robežas]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4 šūnu skaits (šūnas/mm ³), mediānas [robežas]	481 [0 – 2361]	
CD4 procentos, mediānas [robežas]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNS >100 000 kopijas/ml	8 %	
CDC HIV B vai C kategorija	59 %	
Iepriekš lietoti ART atbilstoši grupai		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
	24. nedēļa	48. nedēļa
Atbildes rādītāji		
Sasniegts $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNS samazinājums, salīdzinot ar sākuma rādītāju, vai <400 kopijas/ml	72 %	79 %
Sasniegts HIV RNS <50 kopijas/ml	54 %	57 %
Vidējais CD4 šūnu skaita (%) palielinājums, salīdzinot ar rādītājiem sākumā	119 šūnas/mm ³ (3,8 %)	156 šūnas/mm ³ (4,6 %)

Zīdaiņi un mazi bērni no 4 nedēļām līdz mazāk kā 2 gadu vecumam

IMPAACT P1066 pētījumā iekļāva arī HIV inficētus, zīdaiņus un mazus bērnus no 4 nedēļām līdz mazāk nekā 2 gadu vecumam, kuri bija saņēmuši iepriekšēju antiretrovīrusu terapiju, vai nu kā profilaksi, lai novērstu pāreju no mātes uz bērnu (PMTCT), un /vai kā kombinētu pretretrovīrusu terapiju HIV infekcijas ārstēšanai. Raltegravīrs tika lietots kā granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai neatkarīgi no ēšanas kombinācijā ar optimizētu pamata shēmu, kur lopinavīrs plus ritonavīrs bija divām tresdaļām pacientu.

5. tabula

Sākuma un efektivitātes rādītāji no 24 nedēļas līdz 48 nedēļai IMPAACT P1066 pētījumā (vecumā no 4 nedēļām līdz mazāk kā 2 gadiem)

Rādītāji	N=26	
Demogrāfiskie dati		
Vecums (gadi), mediānas [robežas]	28 [4 -100]	
Vīriešu dzimums	65 %	
Rase		
Baltās rases pārstāvji	8 %	
Melnās rases pārstāvji	85 %	
Sākuma rādītāji		
Plazmas HIV-1 RNS (\log_{10} kopijas/ml), vidēji [robežas]	5.7 [3.1 - 7]	
CD4 šūnu skaits (šūnas/mm ³), mediānas [robežas]	1400 [131 -3648]	
CD4 procentos, mediānas [robežas]	18.6 % [3.3 - 39.3]	
HIV-1 RNS >100 000 kopijas/ml	69 %	
CDC HIV B vai C kategorija	23 %	
Iepriekš lietoti ART atbilstoši grupai		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
	24. nedēļa	48. nedēļa
Atbildes rādītāji		
Sasniegts $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNS samazinājums, salīdzinot ar sākuma rādītāju, vai <400 kopijas/ml	91 %	85 %
Sasniegts HIV RNS <50 kopijas/ml	43 %	53 %
Vidējais CD4 šūnu skaita (%) palielinājums, salīdzinot ar rādītājiem sākumā	500 šūnas/mm ³ (7,5 %)	492 šūnas/mm ³ (7,8 %)
Virusoloģiskā neveiksme	24. nedēļa	48. nedēļa
Pacienti, kuriem nav atbildes reakcija	0	0
Pacienti, kuriem novēroja rikošetu	0	4
Pacientu skaits ar pieejamo genotipu*	0	2

*Vienam pacientam bija mutācija 155. pozīcijā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pierādīts, ka veseliem brīvprātīgajiem, lietojot raltegravīra reizes devas iekšķīgi tukšā dūšā, raltegravīrs uzsūcas strauji, pēc devas lietošanas tukšā dūšā t_{max} ir aptuveni 3 stundas. Raltegravīra AUC un C_{max} devu robežās no 100 mg līdz 1600 mg pieaug proporcionāli devai. Raltegravīra C_{12st} devu robežās no 100 līdz 800 mg pieaug proporcionāli devai, un nedaudz mazāk kā proporcionāli devai tas pieaug devu robežās no 100 līdz 1600 mg. Pacientiem devu proporcionalitāte nav noskaidrota.

Lietojot divas reizes dienā, farmakokinētiskā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta strauji, aptuveni 2 dienu laikā. Gandrīz nenovēro AUC un C_{max} akumulāciju, un novēro tikai nelielu C_{12st} akumulāciju. Raltegravīra absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Raltegravīru var ordinēt neatkarīgi no ēdienreizēm. Neatkarīgi no ēdienreizēm raltegravīrs tika ordinēts HIV pozitīviem pacientiem pivotālos drošuma un efektivitātes pētījumos. Vairākkārtēju raltegravīra devu lietošana pēc taukiem vidēji bagātīgas maltītes raltegravīra AUC klīniski nozīmīgā pakāpē neietekmēja, palielinoties par aptuveni 13 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Raltegravīra C_{12st} bija par 66 % augstāks un C_{max} bija 5 % augstāks pēc taukiem vidēji bagātīgas maltītes, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Raltegravīra lietošana pēc taukiem bagātīgas maltītes palielināja AUC un C_{max} aptuveni 2 reizes un palielināja C_{12st} 4,1 reizi. Raltegravīra lietošana pēc zema tauku satura maltītes

pazemināja AUC un C_{\max} attiecīgi par 46 % un 52 %; $C_{12\text{st}}$ nozīmīgi neizmainījās. Šķiet, ka pārtikas produkti, atkarībā no maltītes veida, maina farmakokinētiskās īpašības.

Kopumā raltegravīram tika novērota liela farmakokinētisko īpašību mainība. BENCHMRK 1 un 2 novērotajam $C_{12\text{st}}$ izmaiņu koeficients (CV) pacientu starpā = 212 % un CV vienam pacientam = 122 %. Mainīguma iemesli var būt lietošana kopā ar pārtiku un vienlaikus lietotās zāles.

Izkliede

Aptuveni 83 % raltegravīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām koncentrācijā no 2 līdz 10 μM . Raltegravīrs viegli šķērsoja placentas barjeru žurkām, bet nosakāmā daudzumā neiekļuva smadzenēs.

Divos pētījumos ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuri saņēma raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, raltegravīru varēja viegli konstatēt cerebrospinālajā šķidrumā. Pirmajā pētījumā (n=18) mediānā koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā bija 5,8 % (robežās no 1 līdz 53,5 %) no attiecīgās koncentrācijas plazmā. Otrajā pētījumā (n=16) mediānā koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā bija 3 % (robežās no 1 līdz 61 %) no attiecīgās koncentrācijas plazmā. Šīs mediānās koncentrācijas ir aptuveni 3 līdz 6 reizes zemākas par raltegravīra nesaistītās frakcijas koncentrāciju plazmā.

Biotransformācija un eliminācija

Šķietamais raltegravīra eliminācijas pusperiods ir aptuveni 9 stundas, ar saīsinātu α -fāzes eliminācijas pusperiodu (~1 stunda), kas vairāk attiecas uz AUC. Pēc radioaktīvi iezīmētas raltegravīra devas ievadīšanas, attiecīgi aptuveni 51 un 32 % devas izdalījās izkārnījumos un urīnā. Preklīniskajos modeļos izkārnījumos konstatēja tikai raltegravīru, kura lielākā daļa, visticamāk, hidrolīzes ceļā tiks atvasināta no raltegravīra glikuronīda, kas izdalās žultī. Divas sastāvdaļas, raltegravīrs un raltegravīra glikuronīds, tika konstatēti urīnā, un to daudzums attiecīgi bija aptuveni 9 un 23 % no devas. Lielākais cirkulējošais daudzums bija raltegravīrs, un tas bija aptuveni 70 % no kopējās radioaktivitātes; atlikušais radioaktīvi iezīmētais daudzums plazmā bija raltegravīra glikuronīds. Pētījumi, kuros izmantoja izoformu selektīvos ķīmiskos inhibitorus un cDNS ekspresētās UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT), liecināja, ka UGT1A1 ir galvenais enzīms, kas atbild par raltegravīra glikuronīda veidošanos. Tādējādi, dati liecina, ka galvenais raltegravīra klirensa mehānisms cilvēkiem ir UGT1A1-mediētā glikuronizācija.

UGT1A1 polimorfisms

Salīdzinot 30 pacientus ar *28/*28 genotipu ar 27 pacientiem ar plaši sastopamo genotipu, ģeometriski vidējie (90 % TI) AUC rādītāji bija 1,41 (0,96; 2,09) un ģeometriski vidējie $C_{12\text{st}}$ rādītāji bija 1,91 (1,43; 2,55). Ģenētiskā polimorfisma dēļ cilvēkam ar samazinātu UGT1A1 darbību nav jāpielāgo deva.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Zāļu formas salīdzinošajā pētījumā veselīgiem pieaugušiem brīvprātīgajiem noskaidrots, ka košļājamām tabletēm un granulām iekšķīgas lietošanas suspensijai ir augstāka perorālā biopieejamība kā 400 mg tabletēm. Šajā pētījumā košļājamo tablešu lietošana pēc taukiem bagātīgas maltītes izraisīja AUC samazināšanos vidēji par 6 %, C_{\max} samazināšanos par 62 % un $C_{12\text{st}}$ palielināšanos par 188 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Košļājamo tablešu lietošana pēc taukiem bagātīgas maltītes raltegravīra farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmēja un košļājamās tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Netika pētīta pārtikas ietekme uz iekšķīgas lietošanas suspensijas granulām.

6. tabulā norādīti 400 mg tablešu, košļājamo tablešu un granulu iekšķīgas lietošanas suspensijai farmakokinētiskie rādītāji atkarībā no ķermeņa masas.

6. tabula

Raltegravīra farmakokinētiskie rādītāji IMPAACT P1066 pētījumā pēc 4.2. apakšpunktā minēto devu lietošanas (izņemot jaundzimušajiem)

Ķermeņa ķermeņa masa	Zāļu forma	Deva	N*	Ģeometriskais vidējais (%CV [†]) AUC _{0-12st} (μM/st)	Ģeometriskais vidējais (%CV [†]) C _{12st} (nM)
≥ 25 kg	Apvalkota tablete	400 mg divas reizes dienā	18	14.1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Košļājamās tabletes	Ķermeņa masai pielāgota dozēšana, skat. Tablešu dozēšana košļājamai tabletei	9	22.1 (36 %)	113 (80 %)
no 11 līdz mazāk kā 25 kg	Košļājamās tabletes	Ķermeņa masai pielāgota dozēšana, skat. Tablešu dozēšana košļājamai tabletei	13	18.6 (68 %)	82 (123 %)
no 3 līdz mazāk kā 20 kg	Iekšķīgi lietojama suspensija	Ķermeņa masai pielāgota dozēšana, skat. Granulām iekšķīgi lietojamai suspensijai	19	24.5 (43 %)	113 (69 %)

* Pacientu skaits ar intensīviem farmakokinētiskas (FK) rezultātiem pie pēdējās ieteicamās devas.
† Ģeometriskais variācijas koeficients.

Gados vecāki pacienti

Raltegravīra farmakokinētiskajās īpašībās veselām personām un pacientiem ar HIV-1 infekciju klīniski nozīmīgas izmaiņas pētītajās vecuma grupās (no 19 līdz 84 gadu vecumam, ar dažiem indivīdiem vecākiem par 65 gadiem) atkarībā no vecuma nenovēroja.

Dzimums, rase un ĶMI

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas atšķirības starp dzimumiem, rasēm un atkarībā no ķermeņa masas indeksa (ĶMI).

Nieru darbības traucējumi

Eliminējoties neizmainītu zāļu nieru klīrens ir nenozīmīgs. Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas atšķirības pieaugušiem pacientiem ar smagu nieru mazspēju un veseliem indivīdiem nenovēroja (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā nav zināms raltegravīra daudzums, ko var izvadīt ar dialīzi, jāizvairās to lietot pirms dialīzes veikšanas.

Aknu darbības traucējumi

Raltegravīrs galvenokārt izdalās glikuronizācijas ceļā aknās. Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas atšķirības pieaugušiem pacientiem ar mērenu aknu mazspēju un veseliem indivīdiem nenovēroja. Nav pētīta raltegravīra farmakokinētika pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tika veikti neklīniskie toksikoloģijas pētījumi, ieskaitot farmakoloģiskā drošuma, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, attīstības un juvenilās toksicitātes standartpētījumus, pelēm, žurkām, suņiem un trušiem ar raltegravīra devām. Ekspozīcijas iedarbības līmenis pārsniedza klīniskās ekspozīcijas līmeni, bet novērotie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Mutagenitāte

Netika konstatēta mutagenitāte vai genotoksicitāte mikrobu mutagēzes (*Ames*) testā *in vitro*, DNS bojājuma sārmainās skalošanas testā *in vitro*, un hromosomu aberācijas pētījumos *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogenitāte

Raltegravīra kancerogenitātes pētījumā ar pelēm nekādu kancerogēno ietekmi nenovēroja. Lietojot augstākās devas, 400 mg/kg/dienā mātītēm un 250 mg/kg/dienā tēviņiem, sistēmiskā ekspozīcija bija līdzīga tai, ko novēroja, lietojot klīnisko devu 400 mg divreiz dienā. Lietojot 300 un 600 mg/kg/dienā žurku mātītēm un 300 mg/kg/dienā tēviņiem, tika konstatēti deguna un rīkles audzēji (plakanšūnu karcinomas). Šādi audzēji varēja rasties lokālas zāļu uzkrāšanās un/vai aspirācijas uz deguna/rīkles gļotādas, ievadot zāles caur mākslīgās barošanas zondi, un sekojoša hronisku kairinājuma un iekaisuma rezultātā; iespējams, ka audzēju saistība ar zāļu klīnisko lietošanu ir ierobežota. Lietojot devas, pie kurām nekādu nevēlamu ietekmi nenovēroja – *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), sistēmiskā iedarbība bija līdzīga tai, ko novēroja, lietojot klīnisko devu 400 mg divreiz dienā. Dati, kurus ieguva genotoksicitātes standartpētījumos, lai novērtētu mutagenitāti un klastogenitāti, bija negatīvi.

Attīstības toksicitāte

Raltegravīrs nebija teratogēns attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem. Tika novērots ribu skaita pieaugums, normāla attīstības procesa izmaiņas, nelielam skaitam žurku embriju, ja žurku mātītēm ievadītā raltegravīra deva aptuveni 4,4 reizes, pamatojoties uz AUC_{0-24 st}, pārsniedza cilvēkam ieteicamo devu. Netika novērota ietekme uz attīstību, ievadot devas, kas 3,4 reizes, pārsniedza cilvēkam ieteicamo devu. Trušiem šādi simptomi netika novēroti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

- Mikrokristāliskā celuloze
- Laktozes monohidrāts
- Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts
- Hipromeloze 2208
- Poloksamērs 407
- Nātrijs stearilfumarāts
- Magnija stearāts

Apvalks

- Polivinilspirts
- Titāna dioksīds
- Polietilēnglikols 3350
- Talks
- Sarkanais dzelzs oksīds
- Melnais dzelzs oksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē ar mitruma uzsūcēju, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari, aizsargplēvi un silikagela mitruma uzsūcēju.

Ir pieejami divi iepakojumu veidi: 1 pudelīte ar 60 tabletēm un daudzdevu iepakojums ar 180 tabletēm (3 pudelītes ar 60 tabletēm katrā).

Visi iepakojumu lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 20. decembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 14. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 600 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg raltegravīra (kālija sāls veidā) (*raltegravir*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra 600 mg tablete satur 5,72 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltena, ovāla tablete, 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm liela, ar MSD logo un "242" vienā pusē un bez uzraksta otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ISENTRESS 600 mg apvalkotās tabletes kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ordinē cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg (skatīt 4.2., 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk ārstam ar pieredzi HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

ISENTRESS jālieto kombinācijā ar citām aktīvām pretretrovīrusu zālēm (*ARTs – anti-retroviral therapies*) (4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie un pediatriskā populācija

Pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem (ķermeņa masa vismaz 40 kg) ieteicamā deva ir 1200 mg (divas 600 mg tabletes) reizi dienā iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem, kuru organismā vīruss ir nomākts, izmantojot sākotnējo shēmu: ISENTRESS 400 mg divas reizes dienā.

Pieejamās papildu formas un stiprumi:

ISENTRESS ir pieejams arī 400 mg tablešu veidā lietošanai HIV inficētiem pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem, kam ķermeņa masa ir vismaz 25 kg. 400 mg tabletes nevajadzētu lietot, lai saņemtu 1200 mg reizi dienā (skatīt 400 mg tablešu zāļu aprakstu).

ISENTRESS ir pieejams arī košļājamo tablešu veidā un kā granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Papildu informāciju par zāļu dozēšanu skatīt košļājamo tablešu un granulu iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai zāļu aprakstos.

Raltegravīra lietošanas drošums un efektivitāte neiznēsātiem jaundzimušajiem (<37 grūtniecības nedēļām) un jaundzimušajiem ar mazu ķermeņa masu dzimšanas brīdī (<2000 g) nav noskaidrota. Dati par šo populāciju nav pieejami, un ieteikumus par devām nevar sniegt.

Košļājamo tablešu maksimālā deva ir 300 mg divas reizes dienā. Tā kā zāļu formām ir atšķirīgi farmakokinētiskie profili, nedz košļājamās tabletes, nedz granulas iekšķīgās suspensijas pagatavošanai nedrīkst aizvietot ar 400 mg tableti vai 600 mg tableti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Košļājamās tabletes un granulas iekšķīgai suspensijai nav pētītas ar HIV inficētiem pusaudžiem (12 līdz 18 gadi) un pieaugušajiem.

Gados vecāki pacienti

Ir ierobežota raltegravīra lietošanas pieredze gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ šai pacientu grupai ISENTRESS jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagām aknu slimībām raltegravīra drošums un efektivitāte nav noskaidrota. Tādēļ pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ISENTRESS jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

ISENTRESS 600 mg apvalkotās tabletes nedrīkst lietot bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

ISENTRESS 600 mg tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm kā 1200 mg reizi dienā.

Sagaidāmo farmakokinētikas profila izmaiņu dēļ tabletes nedrīkst sasmalcināt, sakošļāt vai sadalīt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi

Pacienti jābrīdina, ka pašreizējā pretretrovīrusu terapija neizārstē HIV, un nav pierādīts, ka tā pasargā no HIV transmisijas citiem cilvēkiem asins kontakta ceļā.

Raltegravīram ir relatīvi zema ģenētiskā barjera pret rezistenci. Tādēļ, kad vien iespējams, raltegravīrs jālieto kopā ar diviem citiem aktīviem ART, lai samazinātu iespējamo virusoloģisko neveiksmi un rezistences veidošanos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīnisko pētījumu dati par raltegravīra lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem ir ierobežoti un pamato tā lietošanu kombinācijā ar diviem nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) (emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu).

Depresija

Ziņots par depresiju, ieskaitot pašnāvnieciskas domas un izturēšanos, īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē. Pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē, jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagām aknu slimībām raltegravīra drošums un efektivitāte nav noskaidrota. Tādēļ pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem raltegravīrs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar esošiem aknu funkcijas traucējumiem, tai skaitā hronisku hepatītu, kombinētās pretretrovīrusu terapijas laikā biežāk novēro aknu funkcijas traucējumus, un šie pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Ja šo pacientu aknu slimība paasinās, jāapsver terapijas atlikšanas vai pārtraukšanas iespēja.

Pacientiem ar hronisku B un C hepatītu, kuri saņem kombinēto pretretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts smagu un potenciāli dzīvībai bīstamu nevēlamu hepatoloģisku blakusparādību risks.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Imūnās reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* – CART), var rasties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai nenoskaidrotiem oportūnistiskiem patogēniem, kas var izraisīt smagus klīniskus stāvokļus vai paasināt simptomus. Parasti šādas reakcijas novēro dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* (agrāk zināma kā *Pneumocystis carinii*) izraisīta pneimonija. Ikvienu iekaisuma reakciju pazīme ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks, un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Atazanavīrs

Raltegravīra 1200 mg reizi dienā vienlaikus lietošanas ar atazanavīru rezultāts bija raltegravīra līmeņa plazmā paaugstināšanās, tādēļ vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tipranavīrs/ritonavīrs

Raltegravīra 1200 mg reizi dienā vienlaikus lietošana ar tipranavīru/ritonavīru var samazināt raltegravīra zemāko koncentrāciju plazmā, tādēļ vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antacīdi

Raltegravīra 1200 mg reizi dienā lietošana kopā ar kalcija karbonātu un alumīniju/ magniju saturošiem antacīdiem pazemināja raltegravīra līmeni plazmā, tādēļ vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgi zāles metabolizējošo enzīmu induktori

Spēcīgi zāles metabolizējošo enzīmu induktori (piemēram, rifampicīns) nav pētīti kopā ar raltegravīru 1200 mg reizi dienā, tomēr šāda lietošana var samazināt raltegravīra zemāko koncentrāciju plazmā, tādēļ vienlaikus lietošana ar raltegravīru 1200 mg reizi dienā nav ieteicama.

Miopātija un rabdomiolīze

Tika ziņots par miopātiju un rabdomiolīzi. Jāievēro piesardzība lietošanā pacientiem ar paaugstinātu rabdomiolīzes un miopātijas risku, jo zināms, ka šādi stāvokļi var rasties pacientiem, kuri saņem kombinēto terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Smagas ādas un paaugstinātas jutības reakcijas

Ziņots par smagām, potenciāli dzīvību apdraudošām un fatālām ādas reakcijām pacientiem, kuri lietoja raltegravīru vairumā gadījumu kopā ar citām zālēm, kas saistītas ar šādām reakcijām. Tās ietvēra Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskās epidermālās nekrolīzes gadījumus. Ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, kurām bija raksturīgi izsitumi, vispārēji simptomi, un dažkārt, orgānu darbības traucējumi, tai skaitā aknu mazspēja. Nekavējoties pārtrauciet raltegravīra un citu aizdomās turamo līdzekļu lietošanu, ja parādās smagu ādas reakciju vai paaugstinātas jutības reakciju pazīmes vai simptomi (tai skaitā, taču ne tikai, stipri izteikti izsitumi vai izsitumi kopā ar drudzi, vispārējs vājums, nespēks, muskuļu vai locītavu sāpes, bullas, mutes dobuma bojājumi, konjunktivīts, sejas tūska, hepatīts, eozinofīlija, angioedēma). Jākontrolē klīniskais stāvoklis, ieskaitot aknu aminotransferāžu līmeni, un jāsāk atbilstoša terapija. Vilcināšanās pārtraukt ārstēšanu ar raltegravīru vai citiem aizdomās turamiem līdzekļiem, pēc stipri izteiktu izsitumu parādīšanās, var izraisīt dzīvībai bīstamas reakcijas.

Izsitumi

Izsitumi biežāk parādījās iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri saņem terapiju, kas satur raltegravīru un darunavīru, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņem raltegravīru bez darunavīra vai darunavīru bez raltegravīra (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro raltegravīrs ir vājš organisko anjonu transportvielas (OAT) 1 ($IC_{50} = 109 \mu M$) un OAT3 ($IC_{50} = 18,8 \mu M$) inhibitors. Lai gan klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama, lietojot 1200 mg raltegravīra vienreiz dienā vienlaicīgi ar jutīgiem OAT1 un/vai OAT3 substrātiem, ieteicams ievērot piesardzību.

Pētījumos *in vitro* noteikts, ka raltegravīrs nav citohroma P450 (CYP) enzīmu substrāts, tas neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A, neinhibē UDP glikuronoziltransferāzes (UGTs) 1A1 un 2B7, neinducē CYP3A4 un nav P-glikoproteīna (P-gp), krūts vēža rezistences proteīna (BCRP; *breast cancer resistance protein*), organiskos anjonus transportējošo polipeptīdu (OATP) 1B1, OATP1B3, organisko katjonu transportvielu (OCT)1 un OCT2 vai vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas proteīnu (MATE)1 un MATE2-K inhibitors. Pamatojoties uz šiem datiem, raltegravīram nav paredzama ietekme uz to zāļu farmakokinētiku, kuras ir šo enzīmu vai transportvielu substrāti.

Pētījumi *in vitro* un *in vivo* pierāda, ka raltegravīrs galvenokārt tiek izvadīts ar UGT1A1 starpniecību glikuronizācijas metabolisma ceļā.

Tika novērotas nozīmīgas raltegravīra farmakokinētikas atšķirības starp indivīdiem un katram indivīdam.

Raltegravīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Mijiedarbības pētījumos, lietojot raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, raltegravīram nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz etravirīna, maraviroka, tenofovīra disoproksila fumarāta, hormonālo kontraceptīvo līdzekļu, metadona, midazolāma un boceprevīra farmakokinētiku. Šīs atrades var attiecināt arī uz raltegravīra 1200 mg reizi dienā režīmu un šo līdzekļu devas koriģēt nav nepieciešams.

Dažos pētījumos raltegravīra 400 mg tablešu divas reizes dienā lietošana vienlaikus ar darunavīru izraisīja nelielu, bet klīniski nenozīmīgu darunavīra koncentrācijas plazmā samazināšanos. Ņemot vērā efektu, ko novēroja lietojot raltegravīra 400 mg tabletes divas reizes dienā, sagaidāms, ka raltegravīra 1200 mg reizi dienā ietekme uz darunavīra koncentrācijām plazmā nebūs klīniski nozīmīga.

Citu zāļu ietekme uz raltegravīra farmakokinētiku

Zāles metabolizējošo enzīmu induktori

Zāļu, kas ir spēcīgi UGT1A1 induktori, tādas, kā rifampicīns, ietekme uz raltegravīru 1200 mg reizi dienā nav zināma, taču sagaidāms, ka vienlaikus lietošana samazinās raltegravīra zemākās koncentrācijas, jo to novēroja, lietojot raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, tādēļ vienlaikus lietošana ar raltegravīru 1200 mg reizi dienā nav ieteicama. Spēcīgu zāles metabolizējošo enzīmu induktoru, tādu, kā fenitoīns un fenobarbitāls, ietekme uz UGT1A1 nav zināma, tādēļ vienlaikus lietošana ar raltegravīru 1200 mg reizi dienā nav ieteicama. Zāļu mijiedarbības pētījumos efavirenzam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz raltegravīra 1200 mg reizi dienā farmakokinētiku, tādēļ citus mazāk spēcīgus induktorus (piemēram, efavirensu, nevirapīnu, etravirīnu, rifabutinū, glikokortikoīdus, asinszāli, pioglitazonu) var lietot vienlaikus ar rekomendēto raltegravīra devu.

UGT1A1 inhibitori

Raltegravīra 1200 mg reizi dienā vienlaikus lietošana ar atazanavīru būtiski paaugstināja raltegravīra līmeņus plazmā, tādēļ raltegravīra 1200 mg reizi dienā vienlaikus lietošana ar atazanavīru nav ieteicama.

Antacīdi

Raltegravīra 1200 mg reizi dienā lietošana vienlaikus ar antacīdiem, kas satur alumīniju/magniju un kalcija karbonātu, var izraisīt klīniski nozīmīgu raltegravīra zemāko koncentrāciju plazmā samazināšanos. Ņemot vērā šīs atrades, alumīniju/magniju un kalcija karbonātu saturošu antacīdu vienlaikus lietošana ar raltegravīru 1200 mg reizi dienā nav ieteicama.

Līdzekļi, kas paaugstina kuņģa pH

ONCEMARK (Protokols 292) populācijas farmakokinētikas analīze parādīja, ka raltegravīra 1200 mg reizi dienā vienlaikus lietošana ar PPI vai H2 blokatoriem neizraisīja statistiski nozīmīgas izmaiņas raltegravīra farmakokinētikā. Drošuma un efektivitātes rezultāti, ko ieguva, lietojot līdzekļus, kas izmainīja kuņģa pH, bija līdzīgi, kā tos nelietojot. Ņemot vērā šos datus, protonu sūkņu inhibitorus un H2 blokatorus var lietot vienlaikus ar raltegravīru 1200 mg reizi dienā.

Papildu apsvērumi

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ritonavīra, tipranavīra/ritonavīra, boceprevīra vai etravirīna mijiedarbību ar raltegravīru 1200 mg (2 x 600 mg) reizi dienā. Lai gan ritonavīrs, boceprevīrs vai etravirīns maz ietekmēja raltegravīra 400 mg divas reizes dienā iedarbību, tipranavīra/ritonavīra ietekme bija lielāka (ģeometriskais vidējais $C_{zemākā}=0,45$, ģeometriskais vidējais $AUC=0,76$). Raltegravīra 1200 mg reizi dienā un tipranavīra/ritonavīra vienlaikus lietošana nav ieteicama.

Iepriekš veiktie pētījumi ar raltegravīru 400 mg divas reizes dienā parādīja, ka tenofovīra disoproksila fumarāta (emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta komponents) vienlaikus lietošana pastiprināja raltegravīra iedarbību. Tika noteikts, ka emtricitabīns/tenofovīra disoproksila fumarāts raltegravīra 1200 mg reizi dienā biopieejamību palielina par 12 %, tomēr tā ietekme nav klīniski nozīmīga. Tādēļ emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta un raltegravīra 1200 mg reizi dienā vienlaikus lietošana ir pieļaujama.

Visi mijiedarbības pētījumi tika veikti pieaugušajiem.

Detalizēti zāļu mijiedarbības pētījumi tika veikti ar raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, un ierobežots skaits zāļu mijiedarbības pētījumu tikai veikti ar raltegravīru 1200 mg reizi dienā.

1. tabulā ir redzami visi pieejamie zāļu mijiedarbības pētījumu dati, kopā ar ieteikumiem par vienlaikus lietošanu.

1. tabula Dati par farmakokinētisko mijiedarbību

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI		
<i>Proteāzes inhibitori (PI)</i>		
atazanavīrs /ritonavīrs (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑ 41 % raltegravīra C _{12 st} ↑ 77 % raltegravīra C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1 inhibīcija)	Raltegravīra deva (400 mg divas reizes dienā) nav jāpielāgo.
atazanavīrs (raltegravīra 1200 mg reizes deva)	raltegravīra AUC ↑ 67 % raltegravīra C _{24 st} ↑ 26 % raltegravīra C _{max} ↑ 16 % (UGT1A1 inhibīcija)	Raltegravīra (1200 mg reizi dienā) vienlaikus lietošana nav ieteicama.
tīpranavīrs /ritonavīrs (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 24 % raltegravīra C _{12 st} ↓ 55 % raltegravīra C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegravīra (400 mg divas reizes dienā) deva nav jāpielāgo.
	Ekstrapolēts no pētījuma par 400 mg divas reizes dienā	Raltegravīra (1200 mg reizi dienā) vienlaikus lietošana nav ieteicama.
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori</i>		
efavirens (raltegravīra 400 mg reizes deva)	raltegravīra AUC ↓ 36 % raltegravīra C _{12 st} ↓ 21 % raltegravīra C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegravīra (400 mg divas reizes dienā un 1200 mg reizi dienā) devas nav jāpielāgo.
efavirens (raltegravīra 1200 mg reizes deva)	raltegravīra AUC ↓ 14 % raltegravīra C _{24 st} ↓ 6 % raltegravīra C _{max} ↓ 9 % (UGT1A1 indukcija)	

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
etravirīns (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 10 % raltegravīra C _{12 st} ↓ 34 % raltegravīra C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 indukcija) etravirīns AUC ↑ 10 % etravirīns C _{12 st} ↑ 17 % etravirīns C _{max} ↑ 4 %	Raltegravīra (400 mg divas reizes dienā un 1200 mg reizi dienā) vai etravirīna devas nav jāpielāgo.
<i>Nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori</i>		

tenofovīra disoproksila fumarāts (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑ 49 % raltegravīra C _{12 st} ↑ 3 % raltegravīra C _{max} ↑ 64 % (mijiedarbības mehānisms nav zināms) tenofovīra AUC ↓ 10 % tenofovīra C _{24 st} ↓ 13 % tenofovīra C _{max} ↓ 23 %	Raltegravīra (400 mg divas reizes dienā un 1200 mg reizi dienā) vai tenofovīra disoproksila fumarāta devas nav jāpielāgo.
emtricitabīns un tenofovīra disoproksila fumarāts (raltegravīrs 1200 mg (2 x 600 mg) vienu reizi dienā)	Populācijas FK analīze parādīja, ka emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta ietekme uz raltegravīra farmakokinētiku bija minimāla (12% relatīvās biopieejamības pieaugums) un nebija ne statistiski, ne klīniski nozīmīga. (Mijiedarbības mehānisms nav zināms)	

CCR5 inhibitori

maraviroks (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 37 % raltegravīra C _{12 st} ↓ 28 % raltegravīra C _{max} ↓ 33 % (mijiedarbības mehānisms nav zināms) maraviroka AUC ↓ 14 % maraviroka C _{12 st} ↓ 10 % maraviroka C _{max} ↓ 21 %	Raltegravīra (400 mg divas reizes dienā un 1200 mg reizi dienā) vai maraviroka devas nav jāpielāgo.
---------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------

HCV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI

NS3/4A proteāžu inhibitori (PI)

boceprevīrs (raltegravīra 400 mg reizes deva)	raltegravīra AUC ↑ 4 % raltegravīra C _{12 st} ↓ 25 % raltegravīra C _{max} ↑ 11 % (mijiedarbības mehānisms nav zināms)	Raltegravīra (400 mg divas reizes dienā un 1200 mg reizi dienā) vai boceprevīra devas nav jāpielāgo.
---------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------

PRETMIKROBU LĪDZEKĻI		
<i>Līdzekļi pret mikobaktērijām</i>		
rifampicīns (raltegravīra 400 mg reizes deva)	raltegravīra AUC ↓40 % raltegravīra C _{12 st} ↓61 % raltegravīra C _{max} ↓38 % (UGT1A1 indukcija)	Rifampicīns pazemina raltegravīra līmeni plazmā. Ja vienlaikus lietošana ar rifampicīnu ir nepieciešama, jāapsver raltegravīra devas dubultošana (400 mg divas reizes dienā).
	Ekstrapolēts no pētījuma par 400 mg divas reizes dienā	Raltegravīra (1200 mg reizi dienā) vienlaikus lietošana nav ieteicama.
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI		
midazolāms (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	midazolāma AUC ↓8 % midazolāma C _{max} ↑3 %	Raltegravīra (400 mg divas reizes dienā 1200 mg reizi dienā) vai midazolāma devas nav jāpielāgo. Šie rezultāti liecina, ka raltegravīrs nav CYP3A4 induktors vai inhibitors, un nav sagaidāms, ka raltegravīrs ietekmēs zāļu, kas ir CYP3A4 substrāti, farmakokinētiku.
METĀLU KATJONUS SATUROŠI ANTACĪDI		
alumīnija un magnija hidroksīdu saturoši antacīdi (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 49 % raltegravīra C _{12 st} ↓ 63 % raltegravīra C _{max} ↓ 44 % <u>2 stundas pirms raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 51 % raltegravīra C _{12 st} ↓ 56 % raltegravīra C _{max} ↓ 51 % <u>2 stundas pēc raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 30 % raltegravīra C _{12 st} ↓ 57 % raltegravīra C _{max} ↓ 24 % <u>6 stundas pirms raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 13 % raltegravīra C _{12 st} ↓ 50 % raltegravīra C _{max} ↓ 10 % <u>6 stundas pēc raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 11 % raltegravīra C _{12 st} ↓ 49 % raltegravīra C _{max} ↓ 10 % (veidojas helāti ar metālu katjoniem)	Alumīniju un magniju saturošu antacīdu lietošana samazina raltegravīra līmeni plazmā. Raltegravīra (400 mg divas reizes dienā vai 1200 mg reizi dienā) vienlaikus lietošana ar alumīniju un/vai magniju saturošiem antacīdiem nav ieteicama.
	alumīnija un magnija hidroksīdu saturoši antacīdi (raltegravīra 1200 mg reizes deva)	

kalcija karbonātu saturoši antacīdi (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 55 % raltegravīra C _{12 st} ↓ 32 % raltegravīra C _{max} ↓ 52 % (veidojas helāti ar metālu katjoniem)	Raltegravīra (400 mg divas reizes dienā) deva nav jāpielāgo.
kalcija karbonātu saturoši antacīdi (raltegravīra 1200 mg reizes deva)	raltegravīra AUC ↓ 72 % raltegravīra C _{24 st} ↓ 48 % raltegravīra C _{max} ↓ 74 % <u>12 stundas pēc raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 10 % raltegravīra C _{24 st} ↓ 57 % raltegravīra C _{max} ↓ 2 % (veidojas helāti ar metālu joniem)	Raltegravīra (1200 mg reizi dienā) vienlaikus lietošana nav ieteicama.
Citu METĀLU KATJONI		
Dzelzs sāļi	Sagaidāms: raltegravīra AUC ↓ (helātu ar metāla katjoniem veidošanās dēļ)	Sagaidāms, ka vienlaicīgi lietoti dzelzs sāļi pazeminās raltegravīra līmeni plazmā; dzelzs sāļu lietošana ne agrāk kā divas stundas pēc raltegravīra lietošanas var ierobežot šo iedarbību.
H2 BLOKATORI UN PROTONU SŪKŅU INHIBITORI		
omeprazols (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑ 37 % raltegravīra C _{12 st} ↑ 24 % raltegravīra C _{max} ↑ 51 % (pastiprināta šķīdība)	Raltegravīra (400 mg divas reizes dienā un 1200 mg reizi dienā) devas nav jāpielāgo.
famotidīns (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑ 44 % raltegravīra C _{12st} ↑ 6 % raltegravīra C _{max} ↑ 60 % (pastiprināta šķīdība)	
kuņģa pH mainoši līdzekļi: protonu sūkņu inhibitori (piemēram, omeprazols), H2 blokatori (piemēram, famotidīns, ranitidīns, cimetedīns) (raltegravīrs 1200 mg)	Populācijas FK analīze parādīja, ka kuņģa pH mainošu līdzekļu ietekme uz raltegravīra farmakokinētiku bija minimāla (8,8 % relatīvās biopieejamības samazinājums), un tas nebija statistiski vai klīniski svarīgs. (Pastiprināta zāļu šķīdība)	
HORMONĀLIE KONTRACEPTĪVIE LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols Norelgestromīns (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	Etinilestradiola AUC ↓ 2 % Etinilestradiola l C _{max} ↑ 6 % Norelgestromīna AUC ↑ 14 % Norelgestromīna C _{max} ↑ 29 %	Raltegravīra (400 mg divas reizes dienā un 1200 mg reizi dienā) vai hormonālo kontraceptīvo līdzekļu (uz estrogēnu un/vai progesteronu bāzes) devas nav jāpielāgo.
OPIOĪDU PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
metadons (raltegravīr 400 mg divas reizes dienā)	metadons AUC ↔ metadons C _{max} ↔	Raltegravīra (400 mg divas reizes dienā un 1200 mg reizi dienā) vai metadona devas nav jāpielāgo.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par raltegravīra 1200 mg reizi dienā lietošanu grūtniecēm. Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1000 sagaidāmu grūtniecību iznākumu) sievietu grūtniecības laikā, kuras pirmajā trimestrī bija lietojušas 400 mg raltegravīra divas reizes dienā, neuzrāda radītas malformācijas. Pētījumi ar dzīvniekiem ir uzrādījuši reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dati par vidēju skaitu (vairāk nekā 300-1000 sagaidāmu grūtniecības iznākumu) sievietu grūtniecības laikā, kuras otrajā un/vai trešajā trimestrī bija lietojušas 400 mg raltegravīra divas reizes dienā, neuzrāda paaugstinātu toksiskas ietekmes risku uz augli/jaundzimušo.

Raltegravīru 1200 mg reizi dienā nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Preretrovīrusu grūtniecības reģistrs (Antiretroviral Pregnancy Registry)

Lai novērtētu ietekmi mātei/auglim, ja raltegravīrs netīši lietots grūtniecības laikā, ir izveidots preretrovīrusu grūtniecības reģistrs. Ārsti tiek mudināti reģistrēt pacientus šajā reģistrā.

Parasti, ja tiek izlemts lietot pretvīrusu līdzekļus HIV infekcijas ārstēšanai grūtniecēm un attiecīgi samazināt HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajiem, lai raksturotu drošību auglim, iesaka novērtēt datus par pētījumiem dzīvniekiem kā arī klīnisko pieredzi grūtniecēm.

Barošana ar krūti

Raltegravīrs/metabolīti izdalās cilvēka pienā tādā daudzumā, ka ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, ir iespējama. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par raltegravīra/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lai izvairītos no HIV pārnesanas zīdāinim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav novērota ietekme uz fertilitāti žurku tēviņiem un mātītēm devās līdz 600 mg/kg/dienā, kuru iedarbība atbilst 3 reizes lielākām devām kā ieteicams cilvēkiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažiem pacientiem, kuri lietoja raltegravīru saturošu terapijas shēmu, ziņots par reiboni. Reibonis varētu ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Randomizētos klīniskajos pētījumos raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā tika lietots kombinācijā ar fiksētām vai optimizētām bāzes terapiju shēmām, lai ārstētu iepriekš neārstētus (N=547) un iepriekš ārstētus (N=462) pieaugušos līdz pat 96 nedēļām ilgi. Vēl 531 iepriekš neārstēts pieaugušais saņēma 1200 mg raltegravīra reizi dienā kopā ar emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu līdz 96 nedēļām ilgi. Skatīt 5.1. apakšpunktu.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības terapijas laikā bija galvassāpes, slikta dūša un sāpes vēderā. Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija imūnsistēmas reaktivācijas

sindroms un izsitumi. Raltegravīra terapijas pārtraukšanas biežums nevēlamu blakusparādību dēļ klīniskajos pētījumos bija 5 % vai mazāk.

Rabdomiolīze bija 400 mg raltegravīra divas reizes dienā pēcreģistrācijas lietošanas periodā retāk ziņota nopietna blakusparādība.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kuras pētnieki atzina par cēloniski saistītām ar raltegravīru (vienu pašu vai kombinācijā ar citiem ART), tāpat kā pēcreģistrācijas periodā konstatētās blakusparādības, ir uzskaitītas zemāk, saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju. Biežums norādīts kā bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Infekcijas un infestācijas	retāk	dzimumorgānu herpes, folikulīts, gastroenterīts, <i>herpes simplex</i> , herpes vīrusa infekcija, herpes zoster, gripa, limfmezglu abscess, <i>molluscum contagiosum</i> , nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	retāk	ādas papilomas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	retāk	anēmija, dzelzs deficīta anēmija, sāpes limfmezglos, limfadenopātija, neitropēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	retāk	imūnās rekonstitūcijas sindroms, paaugstināta jutība pret zālēm, paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	bieži	samazināta apetīte
	retāk	kaheksija, cukura diabēts, dislipidēmija, hiperholesterinēmija, hiperglikēmija, hiperlipidēmija, hiperfāģija, palielināta apetīte, polidipsija, neparasta tauku pārsadale ķermenī
Psihiskie traucējumi	bieži	murgaini sapņi, bezmiegs, nakts murgi, neparasta uzvedība, depresija
	retāk	psihiski traucējumi, pašnāvības mēģinājums, nemiers, apmulsums, depresīvs garstāvoklis, klīniskā depresija, bezmiegs nakts vidū, mainīgs garstāvoklis, panikas lēkme, miega traucējumi, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība (īpaši pacientiem ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē)
Nervu sistēmas traucējumi	bieži	reibonis, galvassāpes, paaugstināta psihomotorā aktivitāte
	retāk	amnēzija, karpālā kanāla sindroms, kognitīvi traucējumi, uzmanības traucējumi, posturāls reibonis, disgeuzija (garšas traucējumi), pastiprināta miegainība, hipoestēzija, letarģija, atmiņas traucējumi, migrēna, perifērā neiropatija, parestēzija, miegainība, sasprindzinājuma galvassāpes, trīce, sliktas kvalitātes miegs
Acu bojājumi	retāk	redzes traucējumi

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Ausu un labirinta bojājumi	bieži retāk	reibonis troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	retāk	sirdsklauves, sinusa bradikardija, ventrikulārās ekstrasistoles
Asinsvadu sistēmas traucējumi	retāk	karstuma viļņi, hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	retāk	disfonija, epistakse, aizlikts deguns
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	bieži retāk	vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā, caureja, flatulence, slikta dūša, vemšana, dispepsija gastrīts, diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, kuņģa darbības traucējumi, diskomforta sajūta anorektālajā apvidū, aizcietējums, sausa mute, diskomforta sajūta epigastrijā, erozīvs duodenīts, atraugas, gastroezofageālā atvīlņa slimība, gingivīts, glosīts, odinofāģija, akūts pankreatīts, kuņģa čūla, asiņošana no taisnās zarnas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	retāk	hepatīts, aknu steatoze, alkohola izraisīts hepatīts, aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	bieži retāk	izsitumi akne, alopecija, aknes veida dermatīts, sausa āda, eritēma, sejas novājēšana, hiperhidroze, lipoatrofija, iegūta lipodistrofija, lipohipertrofija, svīšana naktī, prurigo, nieze, vispārēja nieze, makulāri izsitumi, makulo-papulāri izsitumi, niezoši izsitumi, ādas bojājumi, nātrene, kserodermija, Stīvensa- Džonsona sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS</i>)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	retāk	artralģija, artrīts, muguras sāpes, sāpes sānos, skeleta-muskuļu sāpes, mialģija, sāpes kaklā, kaulu sāpes, sāpes ekstremitātēs, tendinīts, rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	retāk	nieru mazspēja, nefrīts, nefrolitiāze, niktūrija, nieru cista, nieru darbības traucējumi, tubulointerstiāls nefrīts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	retāk	erektīlā disfunkcija, ginekomastija, menopauzes simptomi
Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	bieži retāk	astēnija, nogurums, drudzis diskomforta sajūta krūtīs, drebuļi, sejas tūska, palielināts taukaidu daudzums, savārgums, submandibulārs veidojums, perifērā tūska, sāpes, nervozitātes sajūta

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Izmeklējumi	bieži	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis asinīs, netipiski limfocīti, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts pancreas amilāzes līmenis asinīs
	retāk	samazināts absolūtais neitrofilo leukocītu skaits, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, pazemināts albumīna līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs, paaugstināts kreatīna fofokināzes līmenis, paaugstināts glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā, glikoze urīnā, palielināts augsta blīvuma lipoproteīnu daudzums asinīs, vidukļa apkārtmēra palielināšanās, palielināts starptautiskais normētais indekss, palielināts zema blīvuma lipoproteīnu daudzums asinīs, samazināts trombocītu skaits, eritrocītu klātbūtne urīnā, palielināta ķermeņa masa, samazināts balto asins šūnu skaits
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	retāk	nejauša pārdozēšana

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Pētījumos, lietojot raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, tika ziņots par vēža gadījumiem iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri uzsāka lietot raltegravīru vienlaikus ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Specifiskie vēžu veidi un skaits atbilda tam, ko novēro populācijā ar izteiktu imūndeficītu. Šajos pētījumos vēža attīstības risks raltegravīra lietotāju grupā un salīdzināto zāļu lietotāju grupās bija līdzīgs.

Tika novērotas 2.-4. pakāpes kreatinīna kināzes laboratorisko rādītāju patoloģijas pacientiem, kurus ārstēja ar raltegravīru. Tika ziņots par miopātiju un rbdomiolīzi. Jāievēro piesardzība lietošanā pacientiem ar paaugstinātu rbdomiolīzes un miopātijas risku, jo zināms, ka šādi stāvokļi var rasties pacientiem, kuri saņem kombinēto terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārēji atzītiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy – CART*). Gadījumu sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātisku vai nenoskaidrotu oportunistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks, un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Katrai no šādām klīniskajām blakusparādībām bija vismaz viens būtisks gadījums: dzimumorgānu herpes, anēmija, imūnsistēmas reaktivācijas sindroms, depresija, garīgi traucējumi, pašnāvības mēģinājums, gastrīts, hepatīts, nieru mazspēja, nejausa pārdozēšana.

Klīniskajos pētījumos ar iepriekš ārstētiem pacientiem, izsitumi neatkarīgi no cēloņsakarības biežāk tika novēroti lietojot terapijas shēmas, kas satur raltegravīru un darunavīru, salīdzinājumā ar tām, kas satur raltegravīru bez darunavīra vai darunavīru bez raltegravīra. Tomēr, ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu rašanās biežums bija līdzīgs. No iedarbības atkarīgu izsitumu (visas cēloņsakarības) biežums attiecīgi bija 10,9; 4,2, un 3,8 uz 100 pacientgadiem (PG); bet ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu rašanās biežums attiecīgi bija 2,4; 1,1 un 2,3 uz 100 PG. Šie izsitumi bija vieglas līdz mērenas pakāpes un terapija nebija jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar vienlaikus B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusu infekciju

Klīniskajos pētījumos 79 pacienti bija vienlaikus inficēti ar B hepatītu, 84 pacienti - vienlaikus inficēti ar C hepatītu un 8 pacienti - vienlaikus inficēti ar B hepatītu un C hepatītu, un viņi tika ārstēti ar raltegravīru kombinācijā ar citiem līdzekļiem pret HIV-1. Visumā raltegravīra drošuma profils pacientiem ar vienlaikus B hepatīta un/vai C hepatīta infekciju bija līdzīgs tam, ko novēroja pacientiem bez vienlaikus B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusu infekcijas, lai gan novērotais AIAT un AsAT patoloģiju skaits bija nedaudz lielāks apakšgrupā, kurā pacienti bija vienlaikus inficēti ar B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusu.

Pēc 96 nedēļu ilgas terapijas, iepriekš ārstētiem pacientiem 2. vai augstākas pakāpes laboratorijas izmeklējumu patoloģijas, kas bija AIAT, AsAT vai kopējā bilirubīna pakāpes pasliktināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, novēroja attiecīgi 29 %, 34 % un 13 % pacientu ar vienlaikus infekciju, kurus ārstēja ar raltegravīru, salīdzinot ar attiecīgi 11 %, 10 % un 9 % visu pārējo pacientu, kurus ārstēja ar raltegravīru. Pēc 240 nedēļu ilgas terapijas, iepriekš neārstētiem pacientiem 2. vai augstākas pakāpes laboratorijas izmeklējumu patoloģijas, kas bija AIAT, AsAT vai kopējā bilirubīna pakāpes pasliktināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, novēroja attiecīgi 22 %, 44 % un 17 % pacientu ar vienlaikus infekciju, kurus ārstēja ar raltegravīru, salīdzinot ar attiecīgi 13 %, 13 % un 5 % visu pārējo pacientu, kurus ārstēja ar raltegravīru.

Pediatriskā populācija

ISENTRESS 600 mg tablešu zāļu forma nav pētīta pediatriem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Bērni un pusaudži vecumā no 2-18 gadiem

Raltegravīrs divas reizes dienā tika pētīts 126 ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš ārstētiem ar HIV-1 inficētiem bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem IMPAACT P1066 pētījumā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). 96 no 126 pacientiem lietoja raltegravīru rekomendētajā devā divas reizes dienā.

Šiem 96 bērniem un pusaudžiem ar zāļu lietošanu saistīto blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe 48 nedēļu laikā bija līdzīgs tam, ko novēroja pieaugušajiem.

Vienam pacientam novēroja tādas ar zāļu lietošanu saistītas 3. pakāpes klīniskās blakusparādības kā paaugstinātu psihomotoro aktivitāti, neparastu uzvedību un bezmiegu; vienam pacientam novēroja ar zāļu lietošanu saistītus nopietnus 2. pakāpes alerģiskus izsitumus.

Vienam pacientam novēroja ar zāļu lietošanu saistītas izmaiņas analīzēs, kas bija 4. pakāpes AIAT un 3. pakāpes AsAT un kas tika uzskatītas par nopietnām.

Zīdaiņi un mazi bērni, vecumā no 4 nedēļām līdz 2 gadiem

Raltegravīrs divas reizes dienā ir pētīts arī 26 ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem un maziem bērniem vecumā no 4 nedēļām līdz mazāk kā 2 gadu vecumam, kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem IMPAACT P1066 pētījumā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Šiem 26 zīdaiņiem un maziem bērniem ar zālēm saistīto blakusparādību biežums, tips un smagums līdz 48. nedēļai bija salīdzināms ar tiem, kas novēroti pieaugušajiem.

Vienam pacientam novēroja 3. pakāpes ar zālēm saistītus alerģiskus izsitumus, kuru dēļ bija nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana.

Jaundzimušie, kas bijuši pakļauti HIV-1 iedarbībai

IMPAACT P1110 (skatīt 5.2. apakšpunktu) prasībām atbilstošie zīdaiņi bija dzimuši ne agrāk kā 37. grūtniecības nedēļā, un viņu masa bija vismaz 2 kg. Sešpadsmit (16) jaundzimušie saņēma 2 ISENTRESS devas pirmo 2 dzīves nedēļu laikā, un 26 jaundzimušie 6 nedēļas saņēma šīs zāles katru dienu; visus jaundzimušos apsekoja 24 nedēļas. Ar zālēm saistītas klīniskas blakusparādības nenovēroja, bet novēroja trīs gadījumus, kad bija ar zālēm saistītas laboratoriskas blakusparādības (vienā gadījumā bija pārejoša 4. pakāpes neitropēnija pētāmajai personai, kam zidovudīns bija lietots profilaktiski, lai novērstu slimības nodošanu bērnam no mātes (PMTCT), un divos gadījumos bija paaugstināts bilirubīna līmenis (1. pakāpes un 2. pakāpes), bet šos gadījumus neuzskatīja par būtiskiem, un to dēļ nebija vajadzīga īpaša terapija).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama specifiska informācija par ārstēšanu raltegravīra pārdozēšanas gadījumā.

Pārdozēšanas gadījumā vēlams izmantot standarta uzturošos pasākumus, piemēram, izdalīt neabsorbēto vielu no kuņģa-zarnu trakta, veikt klīnisko novērošanu (tai skaitā veikt elektrokardiogrammu) un uzsākt uzturošo terapiju, ja nepieciešams. Jāņem vērā, ka raltegravīrs klīniskai lietošanai ir kālija sāls veidā. Nav zināms, cik lielā apjomā raltegravīru var dializēt.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, integrāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AJ01.

Darbības mehānisms

Raltegravīrs ir integrāzes ķēdes pārnese inhibitoris, kas ir aktīvs pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV-1). Raltegravīrs inhibē integrāzes, HIV-kodētā enzīma, kas nepieciešams vīrusu replikācijai, katalītisko aktivitāti. Integrāzes inhibīcija novērš HIV genoma kovalento saistīšanos, jeb integrāciju, saimnieka šūnas genomā. HIV genoms, kam neizdodas integrēties, nevar dot signālu jaunu infekciozu vīrusa daļiņu veidošanai, tādēļ integrācijas inhibīcija pasargā no vīrusu infekcijas izplatīšanās.

Pretretrovīrusu aktivitāte *in vitro*

Raltegravīrs koncentrācijā 31 ± 20 nM izraisīja 95 % HIV-1 replikācijas inhibīciju (IC_{95}) (salīdzinot ar neārstētu, ar vīrusu inficētu kultūru) cilvēka T-limfoīdu šūnas kultūrās, kas inficētas ar šūnu virknei piemērotu HIV-1 variantu H9IIIB. Turklāt, raltegravīrs inhibē vīrusa replikāciju ar mutagēnu aktivētās cilvēka perifēro asiņu mononukleāro šūnu kultūrās, kas inficētas ar atšķirīgiem galvenajiem HIV-1 klīniskajiem izolātiem, tai skaitā pret 5 ne-B apakštipu izolātiem un pret atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem un proteāzes inhibitoriem rezistentiem izolātiem. Viena cikla infekcijas analizēs konstatēja, ka raltegravīrs inhibēja 23 HIV izolātu infekciju, kas pārstāvēja 5 ne-B tipus un 5 cirkulējošās rekombinantās formas ar IC_{50} līmeni robežās no 5 līdz 12 nM.

Rezistence

Lielākā daļa vīrusu izolātu no pacientiem, kuriem raltegravīra terapija bija neveiksmīga, bija izteikta raltegravīra rezistence, ko izraisīja divu vai vairāk mutāciju veidošanās integrāzē. Lielākai daļai bija raksturīgās mutācijas pie aminoskābes 155 (N155 mainīts uz H), aminoskābes 148 (Q148 mainīts uz H, K vai R) vai aminoskābes 143 (Y143 mainīts uz H, C vai R), kopā ar vienu vai vairākām papildus integrāzes mutācijām (piem., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Raksturīgās mutācijas samazina vīrusu jutību pret raltegravīru, un papildus citas mutācijas izraisa turpmāku raltegravīra jutības samazināšanos. Faktori, kas samazina rezistences attīstības iespējamību, ir zema sākotnējā vīrusu slodze un cita aktīva pretretrovīrusu līdzekļa lietošana. Mutācijas, kas izraisa rezistenci pret raltegravīru, kopumā arī rada rezistenci pret integrāzes ķēdes pārnese inhibitoru elvitegravīru. Aminoskābes 143 mutācijas izraisa lielāku rezistenci pret raltegravīru nekā elvitegravīru, un E92Q mutācija rada lielāku rezistenci pret elvitegravīru nekā raltegravīru. Vīrusi, kuri satur mutācijas pie aminoskābes 148, kopā ar vienu vai vairākām citām raltegravīra rezistences mutācijām, var radīt arī klīniski nozīmīgu rezistenci pret dolutegravīru.

Klīniskie pētījumi

Raltegravīra efektivitāti pamatoja 96 nedēļu datu analīze no diviem, randomizētiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem (BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2, Protokols 018 un 019) ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš ārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem, 240 nedēļu datu analīze no randomizēta, dubultmaskēta, aktīvi kontrolēta klīniskā pētījuma (STARTMRK, Protokols 021) ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem un 96 nedēļu datu analīze no randomizēta, dubultmaskēta, aktīvi kontrolēta klīniskā pētījuma (ONCEMRK, Protokols 292) ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem.

Efektivitāte

Pieauguši pacienti ar iepriekš veiktu terapiju (400 mg divas reizes dienā)

BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2 (daudzcentru, randomizēti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi) novērtēja raltegravīra 400 mg, lietota divas reizes dienā, salīdzinot ar placebo vienlaikus ar optimālo bāzes terapiju (OBT), drošumu un pretretrovīrusu aktivitāti HIV inficētiem pacientiem, 16 gadus veciem un vecākiem, ar dokumentētu rezistenci vismaz 1 no 3 pretretrovīrusu terapiju zāļu grupām (NRTI, NNRTI, PI). Pirms randomizācijas OBT izvēlējās pētnieks, ņemot vērā pacienta iepriekšējo terapijas vēsturi, kā arī sākotnējās vīrusu rezistences genotipa un fenotipa pārbaudes.

Pacientu demogrāfiskie dati (dzimums, vecums un rase) un sākuma rādītāji starp grupām, kurās saņēma 400 mg raltegravīra divas reizes dienā un placebo, bija salīdzināmi. Pacientu iepriekš lietoto pretretrovīrusu zāļu skaita mediāna bija 12, bet lietošanas laika mediāna - 10 gadi. OBT lietoto ART skaita mediāna bija 4.

48. nedēļas un 96. nedēļas analīžu rezultāti

2. tabulā demonstrēti (48 nedēļu un 96 nedēļu) rezultāti pacientiem, kuri lietoja ieteicamās raltegravīra 400 mg devas, lietotas divas reizes dienā, no apvienotajiem BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2 pētījumiem.

2. tabula
Efektivitātes rādītāji 48. un 96. nedēļās

Apvienotie BENCHMRK 1 un 2 Rādītāji	48. nedēļa		96. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
HIV-RNS < 400 kopijas/ml (95 % TI) procentos				
Visi pacienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopijas/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 šūnas/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Jutības skala (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 un vairāk	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNS < 50 kopijas/ml (95 % TI) procentos				
Visi pacienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopijas/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 šūnas/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Jutības skala (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 un vairāk	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Vidējās CD4 šūnu izmaiņas (95 % TI), šūnas/mm³				
Visi pacienti [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopijas/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4 skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 šūnas/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Jutības skala (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)

Apvienotie BENCHMRK 1 un 2	48. nedēļa		96. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Rādītāji				
2 un vairāk	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Nepabeigts tiek uzskatīts par neveiksmīgu: pacienti, kuri piedalīšanos pētījumā pārtrauca priekšlaicīgi, pēc tam tiek kvalificēti kā neveiksmīgi. Pacientu skaits procentos, kuriem ziņots par atbildes reakciju un atbilstoši 95 % ticamības intervālu.

‡ Prognozes faktoru analīzei, virusoloģiskās neveiksmes tiek pārnestas pie skaita procentos < 400 un 50 kopijām/ml. Aprēķinot vidējās CD4 izmaiņas, virusoloģiskās neveiksmes tika pārnestas, izmantot sākuma datus.

§ Genotipu jutības skala (GSS) tika definēta kā kopējie iekšēji lietojamie ART optimālajā bāzes terapijā (OBT), pret kuriem pacientu vīrusu izolāti uzrādīja genotipu jutību, ko pamato genotipu rezistences testi. Enfuvirtīda lietošana OBT ar enfuvirtīdu iepriekš nekad neārstētiem pacientiem tika uzskatīta par vienām aktīvām OBT zālēm. Līdzīgi, darunavīra lietošana OBT ar darunavīru iepriekš nekad neārstētiem pacientiem tika uzskatīta par vienām aktīvām OBT zālēm.

Lietojot raltegravīru, virusoloģiskā atbildes reakcija (izmantojot pieeju Nepilnīga atbildes reakcija = Atbildes reakcijas nav) HIV RNS <50 kopijām/ml 16. nedēļā tika sasniegta 61,7 % pacientu, 48. nedēļā 62,1 % pacientu un 96. nedēļā 57 % pacientu. Dažiem pacientiem vīrusa atgriešanās notika starp 16. nedēļu un 96. nedēļu. Faktori, kas saistīti ar neefektivitāti, ir augsta sākotnējā vīrusu slodze un OBT, kas neietvēra vismaz vienu spēcīgu aktīvo līdzekli.

Terapijas nomainīšana uz raltegravīru (400 mg divas reizes dienā)

Pētījumi SWITCHMRK 1 & 2 (Protokoli 032 un 033) novērtēja ar HIV inficētus pacientus, kuri lietoja supresīvo (skrīninga HIV RNS < 50 kopijām/ml; stabils režīms > 3 mēnešus) terapiju ar lopinavīru 200 mg (+) ritonavīru 50 mg 2 tabletes divas reizes dienā plus vismaz 2 nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus un kurus randomizēja attiecībā 1:1, lai turpinātu lietot vai nu lopinavīru (+) ritonavīru 2 tabletes divas reizes dienā (attiecīgi, n=174 un n=178) vai terapiju nomainīja uz lopinavīru (+) ritonavīru ar raltegravīru 400 mg divas reizes dienā (attiecīgi, n=174 un n=176). Netika izslēgti pacienti ar virusoloģisku neveiksmi slimības vēsturē, un iepriekš lietotu pretretrovīrusu terapiju skaits nebija ierobežots.

Šie pētījumi tika pārtraukti 24. nedēļā pirms primārajām efektivitātes analīzēm, jo netika pierādīts, ka raltegravīra terapija ir ekvivalenta lopinavīra (+) ritonavīra terapijai. Abos pētījumos 24. nedēļā HIV RNS supresija mazāk par 50 kopijām/ml tika saglabāta 84,4 % pacientu raltegravīra grupā un 90,6 % lopinavīra (+) ritanovīra grupā (nepabeigts = neveiksmīgs). Par to, kādos gadījumos nepieciešams lietot raltegravīru kopā ar citām divām aktīvajām vielām, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Iepriekš neārstēti pieauguši pacienti (400 mg divas reizes dienā)

STARTMRK (daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, aktīvi kontrolēts pētījums) novērtēja raltegravīra 400 mg divas reizes dienā drošumu un pretvīrusu aktivitāti, salīdzinot ar efavirenu 600 mg pirms gulētiešanas kombinācijā ar emtricitabīnu (+) tenofovīra disoproksila fumarātu iepriekš neārstētiem ar HIV inficētiem pacientiem ar HIV RNS > 5000 kopijām/ml. Randomizācija tika veikta pēc HIV RNS līmeņa (\leq 50000 kopijas/ml; un > 50000 kopijas/ml) un B hepatīta vai C hepatīta statusa (pozitīvs vai negatīvs) skrīninga.

Pacientu demogrāfiskie dati (dzimums, vecums un rase) un sākuma rādītāji starp grupām, kurā saņēma 400 mg raltegravīra divas reizes dienā un kurā saņēma efavirenu 600 mg pirms gulētiešanas, bija salīdzināmi.

48. nedēļas un 240. nedēļas analīžu rezultāti

Atbilstoši primārajām efektivitātes mērķparametram, pacientu attiecība, kuri 48. nedēļā sasniedza HIV RNS < 50 kopijām/ml, bija 241/280 (86,1 %) raltegravīra grupā un 230/281 (81,9 %) efavirena grupā. Terapijas atšķirības (raltegravīrs – efavirens) bija 4,2% ar atbilstošu 95 % TI (-1,9; 10,3), kas pierādīja, ka raltegravīrs ir līdzvērtīgs efavirenam (līdzvērtīguma p-līmenis < 0,001). 240. nedēļā

terapijas atšķirības (raltegravīrs – efavirenz) bija 9,5 % ar atbilstošu 95 % TI (1,7; 17,3). 3. tabulā demonstrēti STARTMRK pētījuma (48 nedēļu un 240 nedēļu) rezultāti pacientiem, kuri lietoja rekomendēto raltegravīra 400 mg devu divas reizes dienā.

3. tabula
Efektivitātes rādītāji 48. un 240. nedēļās

STARTMRK pētījums	48. nedēļa		240. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 281)	Efavirenz 600 mg pirms gulētiešanas (N = 282)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 281)	Efavirenz 600 mg pirms gulētiešanas (N = 282)
HIV-RNA < 50 kopijas/ml (95 % TI) procentos				
Visi pacienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopijas/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 and ≤ 200 šūnas/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 šūnas/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Vīrusa apakštipu B atvasinājumi	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ne B atvasinājumi	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Vidējās CD4 šūnu izmaiņas (95 % TI), šūnas/mm³				
Visi pacienti [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopijas/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 šūnas/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Vīrusa apakštipu B atvasinājumi	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ne B atvasinājumi	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Nepabeigts tiek uzskatīts par neveiksmīgu: pacienti, kuri piedalīšanos pētījumā pārtrauca priekšlaicīgi, pēc tam tiek kvalificēti kā neveiksmīgi. Pacientu skaits procentos, kuriem ziņots par atbildes reakciju un atbilstoši 95 % ticamības intervālu (CI).

[‡] Prognozes faktoru analīzei, viroloģiskās neveiksmes tiek pārnestas pie skaita procentos < 50 un pie 400 kopijām/ml. Aprēķinot vidējās CD4 izmaiņas, viroloģiskās neveiksmes tika pārnestas, izmantojot sākuma datus.

Piezīme: Analīzes veiktas, izmantojot visus pieejamos datus.

Raltegravīrs un efavirenz tika lietoti kopā ar emtricitabīnu (+) tenofovīra disoproksila fumarātu.

Iepriekš neārstēti pacienti (1200 mg [2 x 600 mg] reizi dienā)

ONCEMRK (daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, aktīvi kontrolēts pētījums; Protokols 292) novērtēja raltegravīra 1200 mg reizi dienā + emtricitabīna (+) tenofovīra disoproksila fumarāta

drošumu un pretvīrusu aktivitāti, salīdzinot ar raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, kombinācijā ar emtricitabīnu (+) tenofovīra disoproksila fumarātu iepriekš neārstētiem ar HIV inficētiem pacientiem ar HIV RNS > 1000 kopijām/ml. Randomizācija tika veikta pēc HIV RNS līmeņa ($\leq 100\ 000$ kopijas/ml; un $> 100\ 000$ kopijas/ml) un B hepatīta vai C hepatīta statusa (pozitīvs vai negatīvs) skrīninga.

Pacientu demogrāfiskie dati (dzimums, vecums un rase) un sākuma rādītāji starp grupām, kurā saņēma 1200 mg raltegravīra reizi dienā un kurā saņēma 400 mg raltegravīra divas reizes dienā, bija salīdzināmi.

48. nedēļas un 96. nedēļas analīžu rezultāti

Atbilstoši primārajam efektivitātes mērķparametram, pacientu attiecība (%), kuri 48. nedēļā sasniedza HIV RNS < 40 kopijas/ml 48. nedēļā bija 472/531 (88,9 %) grupā, kas saņēma raltegravīru 1200 mg reizi dienā un 235/266 (88,3 %) grupā, kas saņēma 400 mg divas reizes dienā. Terapijas atšķirība (raltegravīrs 1200 mg reizi dienā-raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā) bija 0,5 % ar attiecīgo 95 % TI (-4,2, 5,2), apliecinot, ka raltegravīrs 1200 mg reizi dienā ir līdzvērtīgs raltegravīram 400 mg divas reizes dienā.

Pacientu attiecība, kuri 96. nedēļā sasniedza HIV RNS < 40 kopijas/ml, bija 433/531 (81,5 %) grupā, kas saņēma raltegravīru 1200 mg reizi dienā, un 213/266 (80,1 %) grupā, kas saņēma raltegravīru 400 mg divas reizes dienā. Terapijas atšķirība (raltegravīrs 1200 mg reizi dienā pret raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā) bija 1,5 % ar attiecīgo 95 % TI (-4,4, 7,3). Pētījuma ONCEMRK 48. un 96. nedēļas rezultāti ir parādīti 4. tabulā.

4. tabula

Efektivitātes rādītāji 48. un 96. nedēļā

ONCEMRK pētījums	48 nedēļas		96 nedēļas	
	Raltegravīrs 600 mg (1200 mg reizi dienā) (N = 531)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 266)	Raltegravīrs 600 mg (1200 mg reizi dienā) (N = 531)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 266)
HIV-RNS < 40 kopijas/ml (95 % TI) procentos				
Visi pacienti [†]	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/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)
$\leq 100\ 000$ kopijas/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)
CD4-skaits ≤ 200 šūnas/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 šūnas/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)
Vīrusa apakštipu B atvasinājums	94,6 (91,4; 96,8)	93,7 (89,0; 96,8)	90,0 (86,0; 93,2)	88,9 (83,0; 93,3)
Ne B atvasinājums	93,6 (89,1; 96,6)	93,2 (84,9; 97,8)	89,5 (84,1; 93,6)	94,4 (86,2; 98,4)
Vidējās CD4 šūnu izmaiņas (95 % TI), šūnas/mm³				
Visi pacienti [‡]	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
$\leq 100\ 000$ kopijas/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
CD4-skaits ≤ 200 šūnas/mm ³	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
> 200 šūnas/mm ³	235 (216; 255)	238 (214; 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)

Vīrusa apakštipu B atvasinājums	232 (209; 254)	240 (213; 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
Ne B atvasinājums	233 (205; 261)	226 (191; 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)

† Nepabeigts tiek uzskatīts par neveiksmīgu: pacienti, kuri piedalīšanos pētījumā pārtrauca priekšlaicīgi, pēc tam tiek kvalificēti kā neveiksmīgi. Pacientu skaits procentos, kuriem ziņots par atbildes reakciju un atbilstoši 95 % ticamības intervālu (TI).

‡ Prognozes faktoru analīzei, viroloģiskās neveiksmes tiek pārnestas pie skaita procentos <40 kopijas/ml. Aprēķinot vidējās CD4 izmaiņas, viroloģiskās neveiksmes tika pārnestas, izmantot sākuma datus.

Raltegravīrs 1200 mg reizi dienā un raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā tika lietots kopā ar emtricitabīnu (+) tenofovīra disoproksila fumarātu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pierādīts, ka veseliem brīvprātīgajiem, lietojot raltegravīra reizes devas iekšķīgi tukšā dūšā, raltegravīrs uzsūcas strauji, pēc devas lietošanas tukšā dūšā t_{max} ir aptuveni 3 stundas. Raltegravīra AUC un C_{max} devu robežās no 100 mg līdz 1600 mg pieaug proporcionāli devai. Raltegravīra $C_{12\ st}$ devu robežās no 100 līdz 800 mg pieaug proporcionāli devai, un nedaudz mazāk kā proporcionāli devai tas pieaug devu robežās no 100 līdz 1600 mg. Pacientiem devu proporcionalitāte nav noskaidrota.

Lietojojot divas reizes dienā, farmakokinētiskā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta strauji, aptuveni 2 dienu laikā. Gandrīz nenovēro AUC un C_{max} akumulāciju, un novēro tikai nelielu $C_{12\ st}$ akumulāciju. Raltegravīra absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Arī raltegravīrs 1200 mg reizi dienā ir absorbēts strauji ar mediāno t_{max} ~1,5 līdz 2stundas tukšā dūšā un ģenerē asāku absorbcijas smaili ar augstāka C_{max} tendenci, salīdzinot ar divas reizes dienā lietotu raltegravīru (1 x 400 mg tablete divas reizes dienā). Turklāt, salīdzinot ar raltegravīra 400 mg formu, raltegravīra 600 mg formai, ko lieto 1200 mg (2x600 mg) reizi dienā režīmā, ir lielāka relatīvā biopieejamība (par 21 līdz 66 %). Pēc absorbcijas, abas raltegravīra formas uzrāda līdzīgas sistēmiskās farmakokinētikas īpašības. Pacientiem pēc 1200 mg devas reizi dienā raltegravīra līdzsvara koncentrācija AUC₀₋₂₄ bija 53,7 h·µM, $C_{24\ st}$ bija 75,6 nM un mediānais T_{max} bija 1,50 h.

Raltegravīra 400 mg tabletes divas reizes dienā var ordinēt neatkarīgi no ēdienreizēm. Neatkarīgi no ēdienreizēm raltegravīrs tika ordinēts HIV pozitīviem pacientiem pivotālos drošuma un efektivitātes pētījumos. Vairākkārtēju raltegravīra devu lietošana pēc taukiem vidēji bagātīgas maltītes raltegravīra AUC klīniski nozīmīgā pakāpē neietekmēja, tas palielinājās par aptuveni 13 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Raltegravīra $C_{12\ st}$ bija par 66 % augstāks un C_{max} bija 5 % augstāks pēc taukiem vidēji bagātīgas maltītes, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Raltegravīra lietošana pēc taukiem bagātīgas maltītes palielināja AUC un C_{max} aptuveni 2 reizes un palielināja $C_{12\ st}$ 4,1 reizi. Raltegravīra lietošana pēc zema tauku satura maltītes pazemināja AUC un C_{max} attiecīgi par 46 % un 52 %; $C_{12\ st}$ nozīmīgi neizmainījās. Šķiet, ka pārtikas produkti palielina farmakokinētisko īpašību mainību, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

Raltegravīra 600 mg tabletes (2 x 600 mg reizi dienā) var ordinēt neatkarīgi no ēdienreizēm. Pētījums par ēdiena ietekmi uz reizes devu parādīja, ka, kopā ar taukiem bagātīgām un zema tauku satura maltītēm 1200 mg reizi dienā lietotas zāles ēdiens ietekmēja līdzīgi vai mazāk, nekā 400 mg divas reizes dienā lietotas zāles. Lietojot raltegravīru 1200 mg reizi dienā kopā ar zema tauku satura maltīti, AUC_{0-pēd.} samazinājās par 42 %, C_{max} samazinājās par 52 %, un $C_{24\ st}$ samazinājās par 16 %. Lietojot raltegravīru 1200 mg reizi dienā kopā ar taukiem bagātīgu maltīti, AUC_{0-pēd.} palielinājās par 1,9 %, C_{max} samazinājās par 28 %, un $C_{24\ st}$ samazinājās par 12 %.

Kopumā raltegravīram tika novērota liela farmakokinētisko īpašību mainība. BENCHMRK 1 un 2 novērotajam $C_{12\ st}$ izmaiņu koeficients (CV) pacientu starpā = 212 % un CV vienam pacientam = 122 %. Mainīguma iemesli var būt lietošana kopā ar pārtiku un vienlaikus lietotās zāles.

Izkliede

Aptuveni 83 % raltegravīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām koncentrācijā no 2 līdz 10 µM.

Raltegravīrs viegli šķērsoja placentas barjeru žurkām, bet nosakāmā daudzumā neiekļuva smadzenēs.

Divos pētījumos ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuri saņēma raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, raltegravīru varēja viegli konstatēt cerebrospinālajā šķidrumā. Pirmajā pētījumā (n=18) mediānā koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā bija 5,8 % (robežās no 1 līdz 53,5 %) no attiecīgās koncentrācijas plazmā. Otrajā pētījumā (n=16) mediānā koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā bija 3 % (robežās no 1 līdz 61 %) no attiecīgās koncentrācijas plazmā. Šīs mediānās koncentrācijas ir aptuveni 3 līdz 6 reizes zemākas par raltegravīra nesaistītās frakcijas koncentrāciju plazmā.

Biotransformācija un eliminācija

Šķietamais raltegravīra eliminācijas pusperiods ir aptuveni 9 stundas, ar saīsinātu α -fāzes eliminācijas pusperiodu (~1 stunda), kas vairāk attiecas uz AUC. Pēc radioaktīvi iezīmētas raltegravīra devas ievadīšanas, attiecīgi aptuveni 51 un 32 % devas izdalījās attiecīgi izkārnījumos un urīnā.

Izkārnījumos konstatēja tikai raltegravīru, kura lielākā daļa, visticamāk, hidrolīzes ceļā tika atvasināta no raltegravīra glikuronīda, kas izdalās žultī, kā novērots preklīniskajos pētījumos. Divas sastāvdaļas, raltegravīrs un raltegravīra glikuronīds, tika konstatētas urīnā, un to daudzums attiecīgi bija aptuveni 9 un 23 % no devas. Galvenais cirkulējošais savienojums bija raltegravīrs, un tas bija aptuveni 70 % no kopējās radioaktivitātes; atlikušais radioaktīvi iezīmētais daudzums plazmā bija raltegravīra glikuronīds. Pētījumi, kuros izmantoja izoformu selektīvos ķīmiskos inhibitorus un cDNS ekspresētās UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT), liecināja, ka UGT1A1 ir galvenais enzīms, kas atbild par raltegravīra glikuronīda veidošanos. Tādējādi, dati liecina, ka galvenais raltegravīra klīrensa mehānisms cilvēkiem ir UGT1A1-mediētā glikuronizācija.

UGT1A1 polimorfisms

Salīdzinot 30 pacientus ar *28/*28 genotipu ar 27 pacientiem ar plaši sastopamo genotipu, ģeometriski vidējie (90 % TI) AUC rādītāji bija 1,41 (0,96; 2,09) un ģeometriski vidējie $C_{12\text{st}}$ rādītāji bija 1,91 (1,43; 2,55). Ģenētiskā polimorfisma dēļ cilvēkam ar samazinātu UGT1A1 darbību nav jāpielāgo deva.

Īpašas pacientu grupas

Pediatrikā populācija

Zāļu formas salīdzinošajā pētījumā veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem noskaidrots, ka košļājamām tabletēm un granulām iekšķīgas lietošanas suspensijai ir augstāka perorālā biopieejamība, kā 400 mg tabletēm. Šajā pētījumā košļājamo tablešu lietošana pēc taukiem bagātīgas maltītes vidēji izraisīja AUC samazināšanos par 6 %, C_{max} samazināšanos par 62 % un $C_{12\text{st}}$ palielināšanos par 188 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Košļājamo tablešu lietošana ar taukiem bagātīgu maltīti raltegravīra farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmēja un košļājamās tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Netika pētīta pārtikas ietekme uz iekšķīgas lietošanas suspensijas granulām.

5. tabulā norādīti 400 mg tablešu, košļājamo tablešu un granulu iekšķīgas lietošanas suspensijai farmakokinētiskie rādītāji atkarībā no ķermeņa masas.

5. tabula

Raltegravīra farmakokinētiskie rādītāji IMPAACT P1066 pētījumā pēc 4.2. apakšpunktā minēto devu lietošanas (izņemot jaundzimušajiem)

Ķermeņa masa	Zāļu forma	Deva	N*	Ģeometriskais vidējais (%CV [†]) AUC _{0-12 st} (μM/st)	Ģeometriskais vidējais (%CV [†]) C _{12 st} (nM)
≥ 25 kg	Apvalkota tablete	400 mg divas reizes dienā	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Košļājamā tablete	Ķermeņa masai pielāgota dozēšana, skat. Tablešu dozēšana košļājamai tabletei	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
no 11 līdz mazāk kā 25 kg	Košļājamā tablete	Ķermeņa masai pielāgota dozēšana, skat. Tablešu dozēšana košļājamai tabletei	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
no 3 līdz mazāka kā 20 kg	Iekšķīgi lietojama suspensija	Ķermeņa masai pielāgota dozēšana, skat. Granulām iekšķīgi lietojamai suspensijai	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

* Pacientu skaits ar intensīviem farmakokinētiskas (FK) rezultātiem pie pēdējās ieteicamās devas.
† Ģeometriskais variācijas koeficients.

Gados vecāki pacienti

Netika novērota klīniski nozīmīga vecuma ietekme uz raltegravīra farmakokinētiskajām īpašībām pētītajā vecuma diapazonā personām, kas lietoja raltegravīru 400 mg divas reizes dienā. Netika novērota klīniski nozīmīga vecuma ietekme uz raltegravīra farmakokinētiskajām īpašībām ONCEMRK pētītajā vecuma diapazonā personām, kas lietoja raltegravīru 1200 mg (2 x 600 mg) reizi dienā.

Dzimums, rase, etniskā piederība un ķermeņa masa

Netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas atšķirības atkarībā no dzimuma, rases, etniskās piederības un ķermeņa masas pieaugušajiem, kas lietoja raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, un tika secināts, ka klīniski nozīmīgas ietekmes uz raltegravīra farmakokinētiku nav. Raltegravīra 1200 mg (2 x 600 mg) reizi dienā populācijas FK analīze parādīja, ka dzimuma, rases, etniskās piederības un ķermeņa masas ietekme nav klīniski nozīmīga.

Nieru darbības traucējumi

Eliminējoties neizmainītu zāļu nieru klīrenss ir nenozīmīgs. Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas atšķirības pieaugušiem pacientiem ar smagu nieru mazspēju un veseliem indivīdiem nenovēroja (skatīt 400 mg divas reizes dienā zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu). Tā kā nav zināms raltegravīra daudzums, ko var izvadīt ar dialīzi, jāizvairās to lietot pirms dialīzes veikšanas. Pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi lietojot 1200 mg reizi dienā nav veikti, taču, ņemot vērā pieredzi, kas iegūta lietojot 400 mg tabletes divas reizes dienā, klīniski nozīmīga ietekme nav sagaidāma.

Aknu darbības traucējumi

Raltegravīrs galvenokārt izdalās glikuronizācijas ceļā aknās. Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas atšķirības pieaugušiem pacientiem ar mērenu aknu mazspēju un veseliem indivīdiem nenovēroja. Nav pētīta raltegravīra farmakokinētika pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt 400 mg divas reizes dienā zāļu apraksta 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi lietojot 1200 mg reizi dienā nav veikti, taču, ņemot vērā pieredzi, kas iegūta lietojot 400 mg tabletes divas reizes dienā, klīniski nozīmīga ietekme pacientiem ar vieglu un mērenu aknu mazspēju nav sagaidāma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tika veikti neklīniskie toksikoloģijas pētījumi, ieskaitot farmakoloģiskā drošuma, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, attīstības un juvenīlās toksicitātes standartpētījumus ar raltegravīru pelēm, žurkām, suņiem un trušiem. Ietekme iedarbības līmeņiem būtiski pārsniedzot klīniskās ekspozīcijas līmeni, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Mutagenitāte

Netika konstatēta mutagenitāte vai genotoksicitāte mikrobu mutaģenēzes (*Ames*) testā *in vitro*, DNS bojājuma sārmainās skalošanas testā *in vitro*, un hromosomu aberācijas pētījumos *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogenitāte

Raltegravīra kancerogenitātes pētījumā ar pelēm nekādu kancerogēno ietekmi nenovēroja. Lietojot augstākās devas, 400 mg/kg/dienā mātītēm un 250 mg/kg/dienā tēviņiem, sistēmiskā ekspozīcija bija līdzīga tai, ko novēroja, lietojot klīnisko devu 1200 mg reizi dienā. Lietojot 300 un 600 mg/kg/dienā žurku mātītēm un 300 mg/kg/dienā tēviņiem, tika konstatēti deguna un rīkles audzēji (plakanšūnu karcinomas). Šādi audzēji varēja rasties lokālas zāļu uzkrāšanās un/vai aspirācijas uz deguna/rīkles gļotādas, ievadot zāles caur mākslīgās barošanas zondi, un sekojoša hronisku kairinājuma un iekaisuma rezultātā; iespējams, zāļu klīniskās lietošanas loma audzēju attīstībā nav noteicoša. Lietojot devas, pie kurām nekādu nevēlamu ietekmi nenovēroja – *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), sistēmiskā iedarbība bija līdzīga tai, ko novēroja, lietojot klīnisko devu 1200 mg reizi dienā. Dati, kurus ieguva genotoksicitātes standartpētījumos, lai novērtētu mutagenitāti un klastogenitāti, bija negatīvi.

Attīstības toksicitāte

Raltegravīrs nebija teratogēns attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem. Tika novērots ribu skaita pieaugums, normāla attīstības procesa izmaiņas, nelielam skaitam žurku embriju, ja žurku mātītēm ievadītā raltegravīra deva aptuveni 4,4 reizes pārsniedza cilvēkam ieteicamo devu, pamatojoties uz AUC_{0-24 st}. Netika novērota ietekme uz attīstību, ievadot devas, kas 3,4 reizes pārsniedza cilvēkam ieteicamo devu. Trušiem šādi simptomi netika novēroti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

- Mikrokristāliskā celuloze
- Hipromeloze 2910
- Magnija stearāts
- Kroskarmelozes nātrijs sāls

Apvalks

- Laktozes monohidrāts
- Hipromeloze 2910
- Titāna dioksīds
- Triacetīns
- Dzeltenais dzelzs oksīds
- Melnais dzelzs oksīds

Tablete var saturēt arī karnaubas vaska pēdas.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē ar mitruma uzsūcēju, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari, aizsargplēvi un silikagela mitruma uzsūcēju.

Ir pieejami divi iepakojuma veidi: 1 pudelīte ar 60 tabletēm un daudzdevu iepakojums ar 180 tabletēm (3 pudelītes pa 60 tabletēm katrā).

Visi iepakojumu lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 20. decembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 14. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 25 mg košļājamās tabletes
ISENTRESS 100 mg košļājamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra košļājamā tablete satur 25 mg raltegravīra (kālija sāls veidā) (*raltegravir*).
Katra košļājamā tablete satur 100 mg raltegravīra (kālija sāls veidā) (*raltegravir*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību 25 mg

Katra košļājamā tablete satur līdz 0,54 mg fruktozes, 0,47 mg aspartāma (E 951), 3,5 mg saharozes un 1,5 mg sorbīta (E 420).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību 100 mg

Katra košļājamā tablete satur līdz 1,07 mg fruktozes, 0,93 mg aspartāma (E 951), 7 mg saharozes un 2,9 mg sorbīta (E 420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Košļājamā tablete.

Košļājamā tablete 25 mg

Gaiši dzeltenas krāsas, apaļas formas košļājamā tablete, MSD logo vienā pusē un „473” otrā pusē.

Košļājamā tablete 100 mg

Gaiši oranžas krāsas, ovālas formas košļājamā tablete ar dalījuma līniju abās pusēs, MSD logo un „477” vienā pusē, un bez uzraksta otrā pusē.
Tableti var sadalīt vienādās devās pa 50 mg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ISENTRESS kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ordinē cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai (skatīt 4.2., 4.4, 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk ārstam ar pieredzi HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

ISENTRESS jālieto kombinācijā ar citām aktīvām pretretrovīrusu zālēm (*ARTs – anti-retroviral therapies*) (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Košļājamo tablešu maksimālā deva ir 300 mg divas reizes dienā.

Tā kā zāļu formām ir atšķirīgi farmakokinētiskie profili, nedz granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nevajadzētu aizvietot ar 400 mg tableti vai 600 mg tableti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Košļājamās tabletes un granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nav pētītas ar HIV inficētiem pusaudžiem (12 līdz 18 gadu vecumā) vai pieaugušajiem.

Pediātriskā populācija

Bērniem ar ķermeņa masu vismaz 11 kg, atkarībā no ķermeņa masas, košļājamās tabletes maksimālā deva ir 300 mg divas reizes dienā kā norādīts 1. un 2. tabulā. Pieejamas košļājamās tabletes pa 25 mg un 100 mg košļājamās tabletes ar dalījuma līniju.

Datus, kas pamato devu rekomendāciju ierobežojumus, skatīt 5.2. apakšpunktā.

1. tabula

ISENTRESS košļājamo tablešu ieteicamā deva* bērniem, kuri sver vismaz 25 kg

Ķermeņa masa (kg)	Deva	Košļājamo tablešu skaits
25 līdz mazāk kā 28	150 mg divas reizes dienā	1,5 x 100 mg [†] divreiz dienā
28 līdz mazāk kā 40	200 mg divas reizes dienā	2 x 100 mg divreiz dienā
Vismaz 40	300 mg divas reizes dienā	3 x 100 mg divreiz dienā

* Uz ķermeņa masu pamatots dozēšanas ieteikums košļājamai tabletei balstās uz apmēram 6 mg / kg / deva divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).
[†] 100 mg košļājamās tabletes var sadalīt vienādās 50 mg devās. Tomēr, ja vien iespējams, būtu jāizvairās no tablešu laušanas.

Ja ir vismaz 4 nedēļas un ķermeņa masa vismaz 3 kg līdz mazāk nekā 25 kg: Uz ķermeņa masu balstīta deva, kā norādīts 2. tabulā.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 11 līdz 20 kg, var izmantot vai nu košļājamās tabletes vai iekšķīgi lietojamu suspensiju, kā norādīts 2. tabulā. Pacienti var palikt pie iekšķīgi lietojamās suspensijas, kamēr to ķermeņa masa ir mazāka par 20 kg. Skatīt 2. tabulā atbilstošu devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2. tabula

ISENTRESS ieteicamās devas* granulām iekšķīgi lietojamai suspensijai un košļājamām tabletēm bērniem, kuru vecums ir vismaz 4 nedēļas un kuru ķermeņa masa ir no 3 līdz 25 kg

Ķermeņa masa (kg)	Lietojamais suspensijas tilpums (deva)	Košļājamo tablešu skaits
3 līdz mazāk kā 4	2,5 ml (25 mg) divreiz dienā	
4 līdz mazāk kā 6	3 ml (30 mg) divreiz dienā	
6 līdz mazāk kā 8	4 ml (40 mg) divreiz dienā	
8 līdz mazāk kā 11	6 ml (60 mg) divreiz dienā	
11 līdz mazāk kā 14 [†]	8 ml (80 mg) divreiz dienā	3 x 25 mg divreiz dienā
14 līdz mazāk kā 20 [†]	10 ml (100 mg) divreiz dienā	1 x 100 mg divreiz dienā
20 līdz mazāk kā 25		1,5 x 100 mg [‡] divreiz dienā

*Ieteikumi par košļājamo tablešu un iekšķīgi lietojamās suspensijas 10 ml ūdens devām atkarībā no masas ir balstīti uz devu aptuveni 6 mg/kg divreiz dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu)
[†]Ja masa ir no 11 līdz 20 kg, var izmantot jebkuru zāļu formu.
Piezīme: Košļājamās tabletes ir pieejamas 25 mg un 100 mg tablešu veidā.
[‡]100 mg košļājamo tableti var sadalīt divās vienādās 50 mg devās.
Tomēr, kad vien iespējams, jāizvairās no tablešu salaušanas.

Dati par priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem nav pieejami. ISENTRESS nav ieteicams lietot priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem.

Pacientam jāzina, ka jāievēro norādītie apmeklējuma laiki, jo, bērnam augot, jāpielāgo ISENTRESS deva.

Pieejamās papildu formas un stiprumi

ISENTRESS ir pieejams arī tabletē pa 400 mg un kā granulas iekšķīgas suspensijas pagatavošanai. Papildu informāciju par zāļu dozēšanu skatīt 400 mg tablešu un granulu iekšķīgas suspensijas pagatavošanai zāļu aprakstos.

Raltegravīra lietošanas drošums un efektivitāte neiznēsātiem jaundzimušajiem (<37 grūtniecības nedēļām) un jaundzimušajiem ar mazu ķermeņa masu dzimšanas brīdī (<2000 g) nav noskaidrota. Dati par šo populāciju nav pieejami, un ieteikumus par devām nevar sniegt.

ISENTRESS ir pieejams arī pieaugušiem un pediatriem pacientiem (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg) 600 mg tablešu veidā 1200 mg lietošanai reizi dienā (divas 600 mg tabletes) iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem, kam panākta virusoloģiska supresija, lietojot sākotnējo ISENTRESS shēmu - 400 mg divas reizes dienā. Papildu informācijai par zāļu dozēšanu skatīt 600 mg tablešu zāļu aprakstā.

Gados vecāki pacienti

Ir ierobežota raltegravīra lietošanas pieredze gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ šai pacientu grupai ISENTRESS jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagām aknu slimībām raltegravīra drošums un efektivitāte nav noskaidrota. Tādēļ pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ISENTRESS jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

ISENTRESS košļājamās tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi

Pacienti jābrīdina, ka pašreizējā pretretrovīrusu terapija neizārstē HIV, un nav pierādīts, ka tā pasargā no HIV transmisijas citiem cilvēkiem asins kontakta ceļā.

Raltegravīram ir relatīvi zema ģenētiskā barjera pret rezistenci. Tādēļ, kad vien iespējams, raltegravīrs jālieto kopā ar diviem citiem aktīviem ART, lai samazinātu iespējamo virusoloģisko neveiksmi un rezistences veidošanos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīnisko pētījumu dati par raltegravīra lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem ir ierobežoti un pamato tā lietošanu kombinācijā ar diviem nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) (emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu).

Depresija

Ziņots par depresiju, ieskaitot pašnāvnieciskas domas un izturēšanos, īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē. Pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē, jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagām aknu slimībām raltegravīra drošums un efektivitāte nav noskaidrota. Tādēļ pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem raltegravīrs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar esošiem aknu funkcijas traucējumiem, tai skaitā hronisku hepatītu, kombinētās pretretrovīrusu terapijas laikā biežāk novēro aknu funkcijas traucējumus, un šie pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Ja šo pacientu aknu slimība paasinās, jāapsver terapijas atlikšanas vai pārtraukšanas iespēja.

Pacientiem ar hronisku B un C hepatītu, kuri saņem kombinēto pretretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts smagu un potenciāli dzīvībai bīstamu nevēlamo blakusparādību aknās risks.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Imūnās reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy – CART*), var rasties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai nenoskaidrotiem oportunistiskiem patogēniem, kas var izraisīt smagus klīniskus stāvokļus vai paasināt simptomus. Parasti šādas reakcijas novēro dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* (agrāk zināma kā *Pneumocystis carinii*) izraisīta pneimonija. Ikvienu iekaisuma reakciju pazīme ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Antacīdi

Raltegravīra lietošana kopā ar alumīniju un magniju saturošiem antacīdiem samazināja raltegravīra līmeni plazmā. Raltegravīra vienlaikus lietošana ar alumīniju un/vai magniju saturošiem antacīdiem nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rifampicīns

Jāievēro piesardzība, ja raltegravīru lieto kopā ar spēcīgiem uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 induktoriem (piemēram, rifampicīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu). Rifampicīns samazina raltegravīra līmeni plazmā; ietekme uz raltegravīra iedarbību nav zināma. Tomēr, ja nevar izvairīties no lietošanas vienlaikus ar rifampicīnu, var būt nepieciešams dubultot raltegravīra devu

pieaugušajiem. Nav ieteikumu par raltegravīra kopā ar rifampicīnu lietošanu pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Miopātija un rbdomiolīze

Tika ziņots par miopātiju un rbdomiolīzi. Jāievēro piesardzība lietošanā pacientiem ar paaugstinātu rbdomiolīzes un miopātijas risku, jo zināms, ka šādi stāvokļi var rasties pacientiem, kuri saņem kombinēto terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Smagas ādas un paaugstinātas jutības reakcijas

Ziņots par smagām, potenciāli dzīvību apdraudošām un fatālām ādas reakcijām pacientiem, kuri lietoja raltegravīru vairumā gadījumu kopā ar citām zālēm, kas saistītas ar šādām reakcijām. Tās ietvēra Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskās epidermālās nekrolīzes gadījumus. Ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, kurām bija raksturīgi izsitumi, vispārēji simptomi, un dažkārt, orgānu darbības traucējumi, tai skaitā aknu mazspēja. Nekavējoties pārtrauciet raltegravīra un citu aizdomās turamo līdzekļu lietošanu, ja parādās smagu ādas reakciju vai paaugstinātas jutības reakciju pazīmes vai simptomi (tai skaitā, taču ne tikai, stipri izteikti izsitumi vai izsitumi kopā ar drudzi, vispārējs vājums, nespēks, muskuļu vai locītavu sāpes, bullas, mutes dobuma bojājumi, konjunktivīts, sejas tūska, hepatīts, eozinofīlija, angioedēma). Jākontrolē klīniskais stāvoklis, ieskaitot aknu aminotransferāžu līmeni, un jāsāk atbilstoša terapija. Vilcināšanās pārtraukt ārstēšanu ar raltegravīru vai citiem aizdomās turamiem līdzekļiem, pēc stipri izteiktu izsitumu parādīšanās, var izraisīt dzīvībai bīstamas reakcijas.

Izsitumi

Izsitumi biežāk parādījās iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri saņem terapiju, kas satur raltegravīru un darunavīru, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņem raltegravīru bez darunavīra vai darunavīru bez raltegravīra (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Košļājamā tablete 25 mg

Fruktoze

Šīs zāles satur līdz 0,54 mg fruktozes katrā tabletē.
Fruktoze var bojāt zobus.

Sorbīts

Šīs zāles satur līdz 1,5 mg sorbīta (E 420) katrā tabletē.
Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību.

Aspartāms

Šīs zāles satur aspartāmu (E 951). Aspartāms ir fenilalanīna avots. Katra 25 mg košļājamā tablete satur līdz 0,47 mg aspartāma, kas atbilst līdz 0,05 mg fenilalanīna. Tas var būt kaitīgs pacientiem ar fenilketonūriju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Saharoze

Šīs zāles satur līdz 3,5 mg saharozes katrā 25 mg košļājamajā tabletē.
Var kaitēt zobiem.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

Košļājamā tablete 100 mg

Fruktoze

Šīs zāles satur līdz 1,07 mg fruktozes katrā tabletē.
Fruktoze var bojāt zobus.

Sorbīts

Šīs zāles satur līdz 2,9 mg sorbīta (E 420) katrā tabletē.
Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību.

Aspartāms

Šīs zāles satur aspartāmu (E 951). Aspartāms ir fenilalanīna avots. Katra 100 mg košļājamā tablete satur līdz 0,93 mg aspartāma, kas atbilst līdz 0,10 mg fenilalanīna. Tas var būt kaitīgs pacientiem ar fenilketonūriju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Saharoze

Šīs zāles satur līdz 7 mg saharozes katrā 100 mg košļājamajā tabletē.
Var kaitēt zobiem.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumos *in vitro* noteikts, ka raltegravīrs nav citohroma P450 (CYP) enzīmu substrāts, tas neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A, neinhibē UDP glikuronoziltransferāzes (UGTs) 1A1 un 2B7, neinducē CYP3A4 un neinhibē P-glikoproteīnu mediēto transportu. Pamatojoties uz šiem datiem, nav sagaidāms, ka raltegravīrs ietekmēs tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir minēto enzīmu vai P-glikoproteīnu substrāti.

Pētījumi *in vitro* un *in vivo* pierāda, ka raltegravīrs galvenokārt tiek izvadīts ar UGT1A1 starpniecību glikuronizācijas metabolisma ceļā.

Tika novērotas nozīmīgas raltegravīra farmakokinētikas atšķirības starp indivīdiem un katram indivīdam.

Raltegravīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Mijiedarbības pētījumos raltegravīrs klīniski nozīmīgi neietekmēja etravirīna, maraviroka, tenofovīra disoproksila fumarāta, hormonālo kontraceptīvo līdzekļu, metadona, midazolāma vai boceprevīra farmakokinētiku.

Dažos pētījumos raltegravīra lietošana vienlaikus ar darunavīru izraisīja nelielu darunavīra koncentrācijas samazināšanos plazmā; šīs iedarbības mehānisms nav zināms. Tomēr raltegravīra ietekme uz darunavīra koncentrāciju plazmā netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Citu zāļu ietekme uz raltegravīra farmakokinētiku

Noteikts, ka raltegravīrs metabolizējas primāri caur UGT1A1, ir jāievēro piesardzība raltegravīru lietojot kopā ar zālēm, kas zināmas kā spēcīgi UGT1A1 inhibitori (piemēram, rifampicīns). Rifampicīns samazina raltegravīra līmeni plazmā; ietekme uz raltegravīra iedarbību nav zināma. Tomēr, ja nevar izvairīties no lietošanas vienlaikus ar rifampicīnu, var būt nepieciešams dubultot raltegravīra devu pieaugušajiem. Nav ieteikumu par raltegravīra kopā ar rifampicīnu lietošanu pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Citu spēcīgu zāļu metabolizējošo enzīmu induktoru, tādu kā fenitoīns un fenobarbitāls, ietekme uz UGT1A1 nav zināma. Mazāk spēcīgus induktorus (piemēram, efavirenzu, nevirapīnu, etravirīnu, rifabuīnu, glikokortikoīdus, asinszāli, pioglitazonu) var lietot vienlaikus ar rekomendēto raltegravīra devu.

Raltegravīru lietojot kopā ar zālēm, kas zināmas kā spēcīgi UGT1A1 inhibitori (piemēram, atazanavīrs), var paaugstināties raltegravīra līmenis plazmā. Mazāk spēcīgie UGT1A1 inhibitori (piemēram, indinavīrs, sakvinavīrs) arī var palielināt raltegravīra līmeni plazmā, taču mazākā mērā nekā atazanavīrs. Pie tam, tenofovīra disoproksila fumarāts var paaugstināt raltegravīra līmeni plazmā, tomēr šīs iedarbības mehānisms nav zināms (skatīt 3. tabulu). Klīniskajos pētījumos lielai pacientu daļai, kuri lietoja atazanavīru un/vai tenofovīra disoproksila fumarātu optimizētās bāzes terapijas shēmā, abas zāles izraisīja raltegravīra līmeņa plazmā paaugstināšanos. Drošuma profils, ko novēroja pacientiem, kuri lietoja atazanavīru un/vai tenofovīra disoproksila fumarātu, bija vispārīgi līdzīgs drošuma profilam tiem pacientiem, kuri minētās zāles nelietoja. Tādēļ deva nav jāpielāgo.

Raltegravīra lietošana vienlaikus ar antacīdiem, kas satur divvērtīgo metālu katjonus, var samazināt raltegravīra absorbciju helātu veidošanās dēļ, kā rezultātā samazinās raltegravīra līmenis plazmā. Alumīniju un magniju saturošu antacīdu lietošana 6 stundu laikā pēc raltegravīra lietošanas ievērojami samazināja raltegravīra līmeni plazmā. Tapēc nav ieteicama raltegravīra vienlaikus lietošana ar alumīniju un/vai magniju saturošiem antacīdiem. Raltegravīra lietošana kopā ar kalcija karbonātu saturošu antacīdu samazināja raltegravīra līmeni plazmā, tomēr šī mijiedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Tāpēc, raltegravīru lietojot kopā ar kalcija karbonātu saturošu antacīdu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Raltegravīra lietošana vienlaikus ar citām zālēm, kas paaugstina kuņģa pH līmeni (piemēram, omeprazolu un famotidīnu) var paātrināt raltegravīra absorbciju un rezultātā palielināt raltegravīra līmeni plazmā (skatīt 3. tabulu). III fāzes pētījumos, pacientu apakšgrupā, kurā lietoja protonu sūkņa inhibitorus vai H₂ antagonistus, iegūtie drošuma profili bija līdzīgi kā apakšgrupā, kurā šos antacīdus nelietoja. Tādēļ, lietojot protonu sūkņu inhibitorus vai H₂ antagonistus, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Visi mijiedarbības pētījumi tika veikti pieaugušajiem.

3. tabula

Dati par farmakokinētisko mijiedarbību pieaugušajiem

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI		
<i>Proteāzes inhibitori (PI)</i>		
atazanavīrs /ritonavīrs (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑41 % raltegravīra C _{12st} ↑77 % raltegravīra C _{max} ↑24 % (UGT1A1 inhibīcija)	Raltegravīra deva nav jāpielāgo.
tipranavīrs /ritonavīrs (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓24 % raltegravīra C _{12st} ↓55 % raltegravīra C _{max} ↓18 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegravīra deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
<i>Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
efavirens (raltegravīrs 400 mg reizes deva)	raltegravīra AUC ↓36 % raltegravīra C _{12st} ↓21 % raltegravīra C _{max} ↓36 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegravīra deva nav jāpielāgo.
etravirīns (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 10 % raltegravīra C _{12st} ↓ 34 % raltegravīra C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 indukcija) etravirīna AUC ↑ 10 % etravirīna C _{12st} ↑ 17 % etravirīna C _{max} ↑ 4 %	Raltegravīra vai etravirīna deva nav jāpielāgo.
<i>Nukleozīdu/nukleoīdu reversās transkriptāzes inhibitori</i>		
tenofovīra disoproksila fumarāts (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑49 % raltegravīra C _{12st} ↑3 % raltegravīra C _{max} ↑64 % (mijiedarbības mehānisms nav zināms) tenofovīra AUC ↓10 % tenofovīra C _{24st} ↓13 % tenofovīra C _{max} ↓23 %	Raltegravīra vai tenofovīra disoproksila fumarāta deva nav jāpielāgo.
<i>CCR5 inhibitori</i>		
maraviroks (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 37 % raltegravīra C _{12st} ↓ 28 % raltegravīra C _{max} ↓ 33 % (mijiedarbības mehānisms nav zināms) maraviroka AUC ↓ 14 % maraviroka C _{12st} ↓ 10 % maraviroka C _{max} ↓ 21 %	Raltegravīra vai maraviroka deva nav jāpielāgo.
HCV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI		
<i>NS3/4A proteāžu inhibitori (PI)</i>		
boceprevīrs (raltegravīrs 400 mg reizes deva)	raltegravīrs AUC ↑ 4 % raltegravīrs C _{12st} ↓ 25 % raltegravīrs C _{max} ↑ 11 % (darbības mehānisms nav zināms)	Raltegravīra vai boceprevīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
PRETMIKROBU LĪDZEKĻI		
<i>Līdzekļi pret mikobaktērijām</i>		
rifampicīns (raltegravīrs 400 mg reizes deva)	raltegravīra AUC ↓40 % raltegravīra C _{12st} ↓61 % raltegravīra C _{max} ↓38 % (UGT1A1 indukcija)	Rifampicīns pazemina raltegravīra līmeni plazmā. Ja vienlaikus lietošana ar rifampicīnu ir nepieciešama, jāapsver raltegravīra devas dubultošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI		
midazolāms (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	midazolāms AUC ↓ 8 % midazolāms C _{max} ↑ 3 %	Raltegravīra vai midazolāma deva nav jāpielāgo. Šie rezultāti liecina, ka raltegravīrs nav CYP3A4 induktors vai inhibitors, un nav sagaidāms, ka raltegravīrs ietekmēs zāļu, kas ir CYP3A4 substrāti, farmakokinētiku.
METĀLU KATJONUS SATUROŠI ANTACĪDI		
alumīnija un magnija hidroksīdu saturoši antacīdi (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 49 % raltegravīra C _{12 hr} ↓ 63 % raltegravīra C _{max} ↓ 44 % <u>2 stundas pirms raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 51 % raltegravīra C _{12 hr} ↓ 56 % raltegravīra C _{max} ↓ 51 % <u>2 stundas pēc raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 30 % raltegravīra C _{12 hr} ↓ 57 % raltegravīra C _{max} ↓ 24 % <u>6 stundas pirms raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 13 % raltegravīra C _{12 hr} ↓ 50 % raltegravīra C _{max} ↓ 10 % <u>6 stundas pēc raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 11 % raltegravīra C _{12 hr} ↓ 49 % raltegravīra C _{max} ↓ 10 % (helātu ar metāla katjoniem veidošanās dēļ)	Alumīniju un magniju saturošu antacīdu lietošana samazina raltegravīra līmeni plazmā. Raltegravīra vienlaikus lietošana ar alumīniju un/vai magniju saturošiem antacīdiem nav ieteicama.
kalcija karbonātu saturoši antacīdi (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 55 % raltegravīra C _{12 hr} ↓ 32 % raltegravīra C _{max} ↓ 52 % (helātu ar metāla katjoniem veidošanās dēļ)	Raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Citu METĀLU KATJONI		
Dzelzs sāļi	Sagaidāms: raltegravīra AUC ↓ (helātu ar metāla katjoniem veidošanās dēļ)	Sagaidāms, ka vienlaicīgi lietoti dzelzs sāļi pazeminās raltegravīra līmeni plazmā; dzelzs sāļu lietošana ne agrāk kā divas stundas pēc raltegravīra lietošanas var ierobežot šo iedarbību.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
H2 BLOKATORI UN PROTONU SŪKŅA INHIBITORI		
omeprazols (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑ 37 % raltegravīra C _{12 hr} ↑ 24 % raltegravīra C _{max} ↑ 51 % (palielināta uzsūkšanās)	Raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
famotidīns (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑ 44 % raltegravīra C _{12 hr} ↑ 6 % raltegravīra C _{max} ↑ 60 % (palielināta uzsūkšanās)	Raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
HORMONĀLIE KONTRACEPTĪVIE LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols Norelgestromīns (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	Etinilestradiola AUC ↓ 2 % Etinilestradiola l C _{max} ↑ 6 % Norelgestromīna AUC ↑ 14 % Norelgestromīna C _{max} ↑ 29 %	Raltegravīra vai hormonālo kontraceptīvo līdzekļu (uz estrogēnu un/vai progesteronu bāzes) devas nav jāpielāgo.
OPIOĪDI, PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
metadons (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	metadona AUC ↔ metadona C _{max} ↔	Raltegravīra vai metadona deva nav jāpielāgo.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par raltegravīra košļājamo tablešu lietošanu grūtniecēm. Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1000 sagaidāmu grūtniecību iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā, kuras pirmajā trimestrī bija lietojušas 400 mg raltegravīra divas reizes dienā, neuzrāda radītas malformācijas. Pētījumi ar dzīvniekiem ir uzrādījuši reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dati par vidēju skaitu (vairāk nekā 300-1000 sagaidāmu grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā, kuras otrajā un/vai trešajā trimestrī bija lietojušas 400 mg raltegravīra divas reizes dienā, neuzrāda paaugstinātu toksiskas ietekmes risku uz augli/jaundzimušo.

Raltegravīra košļājamās tabletes grūtniecības laikā jālieto tikai tad, ja iespējamais guvums attaisno iespējamo risku auglim. Ieteicamo devu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Preretrovīrusu grūtniecības reģistrs (Antiretroviral Pregnancy Registry)

Lai novērtētu ietekmi mātei/auglim, ja raltegravīrs netīši lietots grūtniecības laikā, ir izveidots preretrovīrusu grūtniecības reģistrs. Ārsti tiek mudināti reģistrēt pacientus šajā reģistrā.

Parasti, ja tiek izlemts lietot pretvīrusu līdzekļus HIV infekcijas ārstēšanai grūtniecēm un attiecīgi samazināt HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajiem, lai raksturotu drošumu auglim, iesaka novērtēt datus par pētījumiem dzīvniekiem kā arī klīnisko pieredzi grūtniecēm.

Barošana ar krūti

Raltegravīrs/metabolīti izdalās cilvēka pienā tādā daudzumā, ka ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, ir iespējama. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par raltegravīra/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lai izvairītos no HIV pārnesanas zīdāinim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav novērota ietekme uz fertilitāti žurku tēviņiem un mātītēm devās līdz 600 mg/kg/dienā, kuru iedarbība atbilst 3 reizes lielākām devām kā ieteicams cilvēkiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažiem pacientiem, kuri lietoja raltegravīru saturošu terapijas shēmu, ziņots par reiboni. Reibonis varētu ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Randomizētos klīniskajos pētījumos raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā tika lietots kombinācijā ar fiksētām vai optimizētām bāzes terapiju shēmām, lai ārstētu iepriekš neārstētus (N=547) un iepriekš ārstētus (N=462) pieaugušos līdz pat 96 nedēļām ilgi. Vēl 531 iepriekš neārstētais pieaugušais saņēma 1200 mg raltegravīra reizi dienā, kopā ar emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu līdz 96 nedēļām ilgi. Skatīt 5.1. apakšpunktu.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas saistītas ar terapiju, bija galvassāpes, slikta dūša un sāpes vēderā. Visbiežāk ziņotās smagās blakusparādības bija imūnsistēmas reaktivācijas sindroms un izsitumi. Raltegravīra terapijas pārtraukšanas biežums nevēlamu blakusparādību dēļ klīniskajos pētījumos bija 5 % vai mazāk.

Rabdomiolīze bija 400 mg raltegravīra divas reizes dienā pēcreģistrācijas lietošanas periodā retāk ziņota nopietna blakusparādība.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kuras pētnieki atzina par cēloniski saistītām ar raltegravīru (vienu pašu vai kombinācijā ar citiem ART), kā arī pēcreģistrācijas periodā konstatētās blakusparādības, ir uzskaitītas zemāk, saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju. Biežums norādīts kā bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Infekcijas un infestācijas	retāk	dzimumorgānu herpes, folikulīts, gastroenterīts, <i>herpes simplex</i> , herpes vīrusa infekcija, herpes zoster, gripa, limfmezglu abscess, <i>molluscum contagiosum</i> , nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	retāk	ādas papilomas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	retāk	anēmija, dzelzs deficīta anēmija, sāpes limfmezglos, limfadenopātija, neitropēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	retāk	imūnās rekonstitūcijas sindroms, paaugstināta jutība pret zālēm, paaugstināta jutība

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	bieži retāk	samazināta apetīte kaheksija, cukura diabēts, dislipidēmija, hiperholesterinēmija, hiperglikēmija, hiperlipidēmija, hiperfāģija, palielināta apetīte, polidipsija, neparasta tauku pārsadale ķermenī
Psihiskie traucējumi	bieži retāk	murgaini sapņi, bezmiegs, nakts murgi, neparasta uzvedība, depresija psihiski traucējumi, pašnāvības mēģinājums, nemiers, apmulsums, depresīvs garstāvoklis, klīniskā depresija, bezmiegs nakts vidū, mainīgs garstāvoklis, panikas lēkme, miega traucējumi, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība (īpaši pacientiem ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē)
Nervu sistēmas traucējumi	bieži retāk	reibonis, galvassāpes, paaugstināta psihomotorā aktivitāte amnēzija, karpālā kanāla sindroms, kognitīvi traucējumi, uzmanības traucējumi, posturāls reibonis, disgeuzija (garšas traucējumi), pastiprināta miegainība, hipoestēzija, letarģija, atmiņas traucējumi, migrēna, perifērā neiropātija, parestēzija, miegainība, sasprindzinājuma galvassāpes, trīce, sliktas kvalitātes miegs
Acu bojājumi	retāk	redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	bieži retāk	reibonis troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	retāk	sirdsklauves, sinusa bradikardija, ventrikulārās ekstrasistoles
Asinsvadu sistēmas traucējumi	retāk	karstuma viļņi, hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	retāk	disfonija, epistakse, aizlikts deguns
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	bieži retāk	vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā, caureja, flatulence, slikta dūša, vemšana, dispepsija gastrīts, diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, kuņģa darbības traucējumi, diskomforta sajūta anorektālajā apvidū, aizcietējums, sausa mute, diskomforta sajūta epigastrijā, erozīvs duodenīts, atraugas, gastroezofageālā atvēršanas slimība, gingivīts, glosīts, odinofāģija, akūts pankreatīts, kuņģa čūla, asiņošana no taisnās zarnas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	retāk	hepatīts, aknu steatoze, alkohola izraisīts hepatīts, aknu mazspēja

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Ādas un zemādas audu bojājumi	bieži retāk	izsitumi akne, alopēcija, aknes veida dermatīts, sausa āda, eritēma, sejas novājēšana, hiperhidroze, lipoatrofija, iegūta lipodistrofija, lipohipertrofija, svīšana naktī, prurigo, nieze, vispārēja nieze, makulāri izsitumi, makulo-papulāri izsitumi, niezoši izsitumi, ādas bojājumi, nātrene, kserodermija, Stīvensa-Džonsona sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS</i>)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	retāk	artralģija, artrīts, muguras sāpes, sāpes sānos, skeleta-muskuļu sāpes, mialģija, sāpes kaklā, kaulu sāpes, sāpes ekstremitātēs, tendinīts, rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	retāk	nieru mazspēja, nefrīts, nefrolitiāze, niktūrija, nieru cista, nieru darbības traucējumi, tubulointerstiāls nefrīts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	retāk	erektilā disfunkcija, ginekomastija, menopauzes simptomi
Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	bieži retāk	astēnija, nogurums, drudzis diskomforta sajūta krūtīs, drebuļi, sejas tūska, palielināts taukaudu daudzums, savārgums, submandibulārs veidojums, perifērā tūska, sāpes, nervozitātes sajūta

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Izmeklējumi	bieži	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis asinīs, netipiski limfocīti, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts pancreas amilāzes līmenis asinīs
	retāk	samazināts absolūtais neitrofilo leukocītu skaits, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, pazemināts albumīna līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs, paaugstināts kreatīna fofokināzes līmenis, paaugstināts glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā, glikoze urīnā, palielināts augsta blīvuma lipoproteīnu daudzums asinīs, vidukļa apkārtmēra palielināšanās, palielināts starptautiskais normētais indekss, palielināts zema blīvuma lipoproteīnu daudzums asinīs, samazināts trombocītu skaits, eritrocītu klātbūtne urīnā, palielināta ķermeņa masa, samazināts balto asins šūnu skaits
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	retāk	nejauša pārdozēšana

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Tika ziņots par vēža gadījumiem iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri uzsāka lietot raltegravīru vienlaikus ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Specifiskie vēžu veidi un skaits atbilda tam, ko novēro populācijā ar izteiktu imūndeficītu. Šajos pētījumos vēža atīstības risks raltegravīra lietotāju grupā un salīdzinošo zāļu lietotāju grupās bija līdzīgs.

Tika novērotas 2.-4. pakāpes kreatinīna kināzes laboratorisko rādītāju patoloģijas pacientiem, kurus ārstēja ar raltegravīru. Tika ziņots par miopātiju un rbdomiolīzi. Jāievēro piesardzība lietošanā pacientiem ar paaugstinātu rbdomiolīzes un miopātijas risku, jo zināms, ka šādi stāvokļi var rasties pacientiem, kuri saņem kombinēto terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārēji atzītiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju. Gadījumu sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* – CART), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātisku vai nenoskaidrotu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Katrai no šādām klīniskajām blakusparādībām bija vismaz viens būtisks gadījums: dzimumorgānu herpes, anēmija, imūnsistēmas reaktivācijas sindroms, depresija, garīgi traucējumi, pašnāvības mēģinājums, gastrīts, hepatīts, nieru mazspēja, nejauša pārdozēšana.

Klīniskajos pētījumos ar iepriekš ārstētiem pacientiem, izsitumi neatkarīgi no cēloņsakarības biežāk tika novēroti lietojot terapijas shēmas, kas satur raltegravīru un darunavīru, salīdzinājumā ar tām, kas satur raltegravīru bez darunavīra vai darunavīru bez raltegravīra. Tomēr, ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu rašanās biežums bija līdzīgs. No iedarbības atkarīgu izsitumu (visas cēloņsakarības) biežums attiecīgi bija 10,9; 4,2, un 3,8 uz 100 pacientgadiem (PG); bet ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu rašanās biežums attiecīgi bija 2,4; 1,1 un 2,3 uz 100 PG. Šie izsitumi bija vieglas līdz mērenas pakāpes un terapija nebija jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar vienlaikus B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusu infekciju

Klīniskajos pētījumos 79 pacienti bija vienlaikus inficēti ar B hepatītu, 84 pacienti - vienlaikus inficēti ar C hepatītu un 8 pacienti - vienlaikus inficēti ar B hepatītu un C hepatītu, un viņi tika ārstēti ar raltegravīru kombinācijā ar citiem līdzekļiem pret HIV-1. Visumā raltegravīra drošuma profils pacientiem ar vienlaikus B hepatīta un/vai C hepatīta infekciju bija līdzīgs tam, ko novēroja pacientiem bez vienlaikus B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusu infekcijas, lai gan novērotais AlAT un AsAT patoloģiju skaits bija nedaudz lielāks apakšgrupā, kurā pacienti bija vienlaikus inficēti ar B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusu.

Pēc 96 nedēļu ilgas terapijas, iepriekš ārstētiem pacientiem 2. vai augstākas pakāpes laboratorijas izmeklējumu patoloģijas, kas bija AlAT, AsAT vai kopējā bilirubīna pakāpes pasliktināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, novēroja attiecīgi 29 %, 34 % un 13 % pacientu ar vienlaikus infekciju, kurus ārstēja ar raltegravīru, salīdzinot attiecīgi 11 %, 10 % un 9 % visu pārējo pacientu, kurus ārstēja ar raltegravīru. Pēc 240 nedēļu ilgas terapijas, iepriekš neārstētiem pacientiem 2. vai augstākas pakāpes laboratorijas izmeklējumu patoloģijas, kas bija AlAT, AsAT vai kopējā bilirubīna pakāpes pasliktināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, novēroja attiecīgi 22 %, 44 % un 17 % pacientu ar vienlaikus infekciju, kurus ārstēja ar raltegravīru, salīdzinot attiecīgi 13 %, 13 % un 5 % visu pārējo pacientu, kurus ārstēja ar raltegravīru.

Pediātriskā populācija

Bērni un pusaudži no 2 līdz 18 gadiem

Raltegravīrs kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem tika pētīts IMPAACT P1066 pētījumā 126 ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš ārstētiem ar HIV-1 inficētiem bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). 96 no 126 pacientiem lietoja raltegravīru rekomendētajās devās.

Šiem 96 bērniem un pusaudžiem ar zāļu lietošanu saistīto blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe 48 nedēļu laikā bija līdzīgs tam, ko novēroja pieaugušajiem.

Vienam pacientam novēroja tādas ar zāļu lietošanu saistītas 3. pakāpes klīniskās blakusparādības kā paaugstinātu psihomotoro aktivitāti, neparastu uzvedību un bezmiegu; vienam pacientam novēroja ar zāļu lietošanu saistītus nopietnus 2. pakāpes alerģiskus izsitumus.

Vienam pacientam novēroja ar zāļu lietošanu saistītas izmaiņas analīzēs, kas bija 4. pakāpes AlAT un 3. pakāpes AsAT un kas tika uzskatītas par nopietnām.

Zīdaiņi un mazi bērni, vecumā no 4 nedēļām līdz mazāk kā 2 gadiem

IMPAACT P1066 pētījumā raltegravīrs ir pētīts arī 26 ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem un maziem bērniem vecumā no 4 nedēļām līdz mazāk kā 2 gadu vecumam, kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Šiem 26 zīdaiņiem un maziem bērniem ar zālēm saistīto blakusparādību biežums, tips un smagums līdz 48. nedēļai bija salīdzināms ar tiem, kas novēroti pieaugušajiem.

Vienam pacientam novēroja 3. pakāpes ar zālēm saistītu alerģiskus izsitumus, kuru dēļ bija nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana.

Jaundzimušie, kas bijuši pakļauti HIV-1 iedarbībai

IMPAACT P1110 (skatīt 5.2. apakšpunktu) prasībām atbilstošie zīdaiņi bija dzimuši ne agrāk kā 37. grūtniecības nedēļā, un viņu masa bija vismaz 2 kg. Sešpadsmit (16) jaundzimušie saņēma 2 ISENTRESS devas pirmo 2 dzīves nedēļu laikā, un 26 jaundzimušie 6 nedēļas saņēma šīs zāles katru dienu; visus jaundzimušos apsekoja 24 nedēļas. Ar zālēm saistītas klīniskas blakusparādības nenovēroja, bet novēroja trīs gadījumus, kad bija ar zālēm saistītas laboratoriskas blakusparādības (vienā gadījumā bija pārejoša 4. pakāpes neitropēnija pētāmajai personai, kam zidovudīns bija lietots profilaktiski, lai novērstu slimības nodošanu bērnam no mātes (PMTCT), un divos gadījumos bija paaugstināts bilirubīna līmenis (1. pakāpes un 2. pakāpes), bet šos gadījumus neuzskatīja par būtiskiem, un to dēļ nebija vajadzīga īpaša terapija).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama specifiska informācija par ārstēšanu raltegravīra pārdozēšanas gadījumā.

Pārdozēšanas gadījumā vēlams izmantot standarta uzturošos pasākumus, piemēram, izdalīt neabsorbēto vielu no kuņģa-zarnu trakta, veikt klīnisko novērošanu (tai skaitā veikt elektrokardiogrammu) un uzsākt uzturošo terapiju, ja nepieciešams. Jāņem vērā, ka raltegravīrs klīniskai lietošanai ir kālija sāls veidā. Nav zināms, cik lielā apjomā raltegravīru var dializēt.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, integrāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AJ01.

Darbības mehānisms

Raltegravīrs ir integrāzes ķēdes pārnese inhibitoris, kas ir aktīvs pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV-1). Raltegravīrs inhibē integrāzes, HIV-kodētā enzīma, kas nepieciešams vīrusu replikācijai, katalītisko aktivitāti. Integrāzes inhibīcija novērš HIV genoma kovalento saistīšanos jeb integrāciju saimnieka šūnas genomā. HIV genoms, kam neizdodas integrēties, nevar dot signālu jaunu infekciozu vīrusa daļiņu veidošanai, tādēļ integrācijas inhibīcija pasargā no vīrusu infekcijas izplatīšanās.

Pretretrovīrusu aktivitāte *in vitro*

Raltegravīrs koncentrācijā 31 ± 20 nM izraisīja 95 % HIV-1 replikācijas inhibīciju (IC_{95}) (salīdzinot ar neārstētu, ar vīrusu inficētu kultūru) cilvēka T-limfoīdu šūnas kultūrās, kas inficētas ar šūnu virknei piemērotu HIV-1 variantu H9IIIB. Turklāt, raltegravīrs inhibē vīrusa replikāciju ar mutagēnu aktivētās cilvēka perifēro asiņu mononukleāro šūnu kultūrās, kas inficētas ar atšķirīgiem galvenajiem HIV-1 klīniskajiem izolātiem, tai skaitā pret 5 ne-B apakštipu izolātiem un pret atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem un proteāzes inhibitoriem rezistentiem izolātiem. Viena cikla infekcijas analīzēs konstatēja, ka raltegravīrs inhibēja 23 HIV izolātu infekciju, kas pārstāvēja 5 ne-B tipus un 5 cirkulējošās rekombinantās formas ar IC_{50} līmeni robežās no 5 līdz 12 nM.

Rezistence

Lielākā daļa vīrusu izolātu no pacientiem, kuriem raltegravīra terapija bija neveiksmīga, bija izteikta raltegravīra rezistence, ko izraisīja divu vai vairāk mutāciju veidošanās integrāzē. Lielākai daļai bija

raksturīgās mutācijas pie aminoskābes 155 (N155 mainīts uz H), aminoskābes 148 (Q148 mainīts uz H, K vai R) vai aminoskābes 143 (Y143 mainīts uz H, C vai R), kopā ar vienu vai vairākām papildus integrāzes mutācijām (piem., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Raksturīgās mutācijas samazina vīrusu jutību pret raltegravīru, un papildus citas mutācijas izraisa turpmāku raltegravīra jutības samazināšanos. Faktori, kas samazina rezistences attīstības iespējamību, ir zema sākotnējā vīrusu slodze un cita aktīva pretretrovīrusu līdzekļa lietošana. Mutācijas, kas izraisa rezistenci pret raltegravīru, kopumā arī rada rezistenci pret integrāzes ķēdes pārnese inhibitoru elvitegravīru. Aminoskābes 143 mutācijas izraisa lielāku rezistenci pret raltegravīru nekā elvitegravīru, un E92Q mutācija rada lielāku rezistenci pret elvitegravīru nekā raltegravīru. Vīrusi, kuri satur mutācijas pie aminoskābes 148, kopā ar vienu vai vairākām citām raltegravīra rezistences mutācijām, var radīt arī klīniski nozīmīgu rezistenci pret dolutegravīru.

Klīniskie pētījumi

Raltegravīra efektivitāte pamatojās uz 96 nedēļu datu analīzi no diviem, randomizētiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem (BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2, Protokols 018 un 019) ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš ārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem un 240 nedēļu datu analīze no, randomizēta, dubultmaskēta, aktīvi kontrolēta klīniskā pētījuma (STARTMRK, Protokols 021) ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem.

Efektivitāte

Pieauguši pacienti ar iepriekš veiktu terapiju

BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2 (daudzcentru, randomizēti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi) novērtēja raltegravīra 400 mg, lietota divas reizes dienā, salīdzinot ar placebo vienlaikus ar optimālo bāzes terapiju (OBT), drošumu un pretretrovīrusu aktivitāti HIV inficētiem pacientiem, 16 gadus veciem un vecākiem, ar dokumentētu rezistenci vismaz 1 no 3 pretretrovīrusu terapiju zāļu grupām (NRTI, NNRTI, PI). Pirms randomizācijas OBT izvēlējās pētnieks, ņemot vērā pacienta iepriekšējo terapijas vēsturi, kā arī standarta genotipu un fenotipu vīrusu rezistences pārbaudes.

Pacientu demogrāfiskie dati (dzimums, vecums un rase) un sākuma rādītāji starp grupām, kurās saņēma 400 mg raltegravīra divas reizes dienā un placebo, bija salīdzināmi. Pacientu iepriekš lietoto pretretrovīrusu zāļu skaita mediāna bija 12, bet lietošanas laika mediāna bija 10 gadi. OBT lietoto ART skaita mediāna bija 4.

48. nedēļas un 96. nedēļas analīžu rezultāti

4. tabulā demonstrēti (48 nedēļu un 96 nedēļu) rezultāti pacientiem, kuri lietoja ieteicamās raltegravīra 400 mg devas, lietotas divas reizes dienā, no apvienotajiem BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2 pētījumiem.

4. tabula
Efektivitātes rādītāji 48. un 96. nedēļās

Apvienotie BENCHMRK 1 un 2	48. nedēļa		96. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
HIV-RNS < 400 kopijas/ml (95 % TI)				
procentos				
Visi pacienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopijas/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 šūnas/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Jutības skala (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 un vairāk	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNS < 50 kopijas/ml (95 % TI)				
procentos				
Visi pacienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopijas/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 šūnas/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Jutības skala (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 un vairāk	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Vidējās CD4 šūnu izmaiņas (95 % TI), šūnas/mm³				
Visi pacienti [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopijas/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4 skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 šūnas/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Jutības skala (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)

Apvienotie BENCHMRK 1 un 2	48. nedēļa		96. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
2 un vairāk	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Nepabeigts tiek uzskatīts par neveiksmīgu: pacienti, kuri piedalīšanos pētījumā pārtrauca priekšlaicīgi, pēc tam tiek kvalificēti kā neveiksmīgi. Pacientu skaits procentos, kuriem ziņots par atbildes reakciju un atbilstoši 95 % ticamības intervālu.

‡ Prognozes faktoru analīzei, viroloģiskās neveiksmes tiek pārnestas pie skaita procentos < 400 un 50 kopijām/ml. Aprēķinot vidējās CD4 izmaiņas, viroloģiskās neveiksmes tika pārnestas, izmantot sākuma datus.

§ Genotipu jutības skala (GSS) tika definēta kā kopējie iekšīgi lietojamie ART optimālajā bāzes terapijā (OBT), pret kuriem pacientu vīrusu izolāti uzrādīja genotipu jutību, ko pamato genotipu rezistences testi. Enfuvirtīda lietošana OBT ar enfuvirtīdu iepriekš nekad neārstētiem pacientiem tika uzskatīta par vienām aktīvām OBT zālēm. Līdzīgi, darunavīra lietošana OBT ar darunavīru iepriekš nekad neārstētiem pacientiem tika uzskatīta par vienām aktīvām OBT zālēm.

Lietojot raltegravīru, viroloģiskā atbildes reakcija (izmantojot pieeju Nepilnīga atbildes reakcija = Atbildes reakcijas nav) HIV RNS <50 kopijām/ml 16. nedēļā tika sasniegta 61,7 % pacientu, 48. nedēļā 62,1 % pacientu un 96. nedēļā 57 % pacientu. Dažiem pacientiem vīrusa atgriešanās notika starp 16. nedēļu un 96. nedēļu. Faktori, kas saistīti ar neefektivitāti, ir augsta sākotnējā vīrusu slodze un OBT, kas neietvēra vismaz vienu spēcīgu aktīvo līdzekli.

Terapijas nomaiņa uz raltegravīru

Pētījumi SWITCHMRK 1 & 2 (Protokoli 032 un 033) novērtēja ar HIV inficētus pacientus, kuri lietoja supresīvo (skrīninga HIV RNS < 50 kopijām/ml; stabils režīms > 3 mēnešus) terapiju ar lopinavīru 200 mg (+) ritonavīru 50 mg 2 tabletes divas reizes dienā plus vismaz 2 nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus un kurus randomizēja attiecībā 1:1, lai turpinātu lietot vai nu lopinavīru (+) ritonavīru 2 tabletes divas reizes dienā (attiecīgi, n=174 un n=178) vai terapiju nomainīja uz lopinavīru (+) ritonavīru ar raltegravīru 400 mg divas reizes dienā (attiecīgi, n=174 un n=176). Netika izslēgti pacienti ar viroloģisku neveiksmi slimības vēsturē, un iepriekš lietotu pretretrovīrusu terapiju skaits nebija ierobežots.

Šie pētījumi tika pārtraukti 24. nedēļā pirms primārajām efektivitātes analīzēm, jo netika pierādīts, ka raltegravīra terapija ir ekvivalenta lopinavīra (+) ritonavīra terapijai. Abos pētījumos 24. nedēļā HIV RNS supresija mazāk par 50 kopijām/ml tika saglabāta 84,4 % pacientu raltegravīra grupā un 90,6 % lopinavīra (+) ritanovīra grupā (nepabeigts = neveiksmīgs). Par to, kādos gadījumos nepieciešams lietot raltegravīru kopā ar citām divām aktīvajām vielām, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Iepriekš neārstēti pieauguši pacienti

STARTMRK (multicentru, randomizēts, dubultmaskēts, aktīvi kontrolēts pētījums) novērtēja raltegravīra 400 mg divas reizes dienā drošumu un pretvīrusu aktivitāti, salīdzinot ar efavirenu 600 mg pirms gulētiešanas kombinācijā ar emtricitabīnu (+) tenofovīra disoproksila fumarātu iepriekš neārstētiem ar HIV inficētiem pacientiem ar HIV RNS > 5000 kopijām/ml. Randomizācija tika veikta pēc HIV RNS līmeņa (≤50 000 kopijas/ml; un > 50 000 kopijas/ml) un B hepatīta vai C hepatīta statusa (pozitīvs vai negatīvs) skrīninga.

Pacientu demogrāfiskie dati (dzimums, vecums un rase) un sākuma rādītāji starp grupām, kurā saņēma 400 mg raltegravīra divas reizes dienā un kurā saņēma efavirenu 600 mg pirms gulētiešanas, bija salīdzināmi.

48. nedēļas un 240. nedēļas analīžu rezultāti

Atbilstoši primārajām efektivitātes mērķparametram, pacientu attiecība, kuri 48. nedēļā sasniedza HIV RNS < 50 kopijām/ml, bija 241/280 (86,1 %) raltegravīra grupā un 230/281 (81,9 %) efavirena grupā. Terapijas atšķirības (raltegravīrs – efavirens) bija 4,2% ar atbilstošu 95 % TI (-1,9; 10,3), kas

pierādīja, ka raltegravīrs ir līdzvērtīgs efavirenzam (līdzvērtīguma p-līmenis < 0,001). 240. nedēļā terapijas atšķirības (raltegravīrs – efavirenzs) bija 9,5 % ar atbilstošu 95 % TI (1,7; 17,3). 5. tabulā demonstrēti STARTMRK pētījuma (48 nedēļu un 240 nedēļu) rezultāti pacientiem, kuri lietoja rekomendēto raltegravīra 400 mg devu divas reizes dienā.

5. tabula
Efektivitātes rādītāji 48. un 240. nedēļās

STARTMRK pētījums	48. nedēļa		240. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 281)	Efavirenz 600 mg pirms gulētiešanas (N = 282)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 281)	Efavirenz 600 mg pirms gulētiešanas (N = 282)
HIV-RNA < 50 kopijas/ml (95 % TI) procentos				
Visi pacienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopijas/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 and ≤ 200 šūnas/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 šūnas/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Vīrusa apakštīpu B atvasinājumi	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ne B atvasinājumi	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Vidējās CD4 šūnu izmaiņas (95 % TI), šūnas/mm³				
Visi pacienti [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
> 100 000 kopijas/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
≤ 100 000 kopijas/ml	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
> 200 šūnas/mm ³	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Vīrusa apakštīpu B atvasinājumi	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)
Ne B atvasinājumi				

[†] Nepabeigts tiek uzskatīts par neveiksmīgu: pacienti, kuri piedalīšanos pētījumā pārtrauca priekšlaicīgi, pēc tam tiek kvalificēti kā neveiksmīgi. Pacientu skaits procentos, kuriem ziņots par atbildes reakciju un atbilstoši 95 % ticamības intervālu (CI).

[‡] Prognozes faktoru analīzei, viroloģiskās neveiksmes tiek pārnestas pie skaita procentos < 50 un pie 400 kopijām/ml. Aprēķinot vidējās CD4 izmaiņas, viroloģiskās neveiksmes tika pārnestas, izņemot sākuma datus.

Piezīme: Analīzes veiktas, izmantojot visus pieejamos datus.

Raltegravīrs un efavirenzs tika lietoti kopā ar emtricitabīnu (+) tenofovīra disoproksila fumarātu.

Pediātriskā populācija

Bērni un pusaudži vecumā no 2 līdz 18 gadiem

IMPAACT P1066 ir I/II fāzes atklāts daudzcentru pētījums, lai novērtētu raltegravīra farmakokinētisko profilu, drošumu, panesamību un efektivitāti ar HIV inficētiem bērniem. Pētījumā tika iesaistīti 126 iepriekš ārstēti bērni un pusaudži vecumā no 2 līdz 18 gadiem. Pacienti tika sadalīti atbilstoši vecumam, vispirms iesaistot pusaudžus, pēc tam jaunākus bērnus. Pacienti saņēma vai nu 400 mg tablešu zāļu formu (6 līdz 18 gadus veci) vai košļājamo tablešu zāļu formu (2 līdz mazāk kā 12 gadus veci). Raltegravīrs tika ordinēts, izmantojot optimizēto pamata shēmu.

Devu pielāgošanas posmā sākumā tika veikts intensīvs farmakokinētisko datu vērtējums. Devas tika izvēlētas atbilstoši datiem par pieaugušajiem, ja tika sasniegta līdzīga raltegravīra plazmas koncentrācija un līdzsvara koncentrācija kā pieaugušajiem, ar pieņemamu īstermiņa drošumu. Pēc tam, kad tika izvēlētas devas, tika iekļauti papildus pacienti, lai novērtētu ilgtermiņa drošumu, panesamību un efektivitāti. 96 no 126 pacientiem saņēma raltegravīru rekomendētās devās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6. tabula

Sākuma un efektivitātes rādītāji no 24 nedēļas līdz 48 nedēļai IMPAACT P1066 pētījumā (2 līdz 18 gadus veci)

Rādītāji	Gala devas populācija	
	N=96	
Demogrāfiskie dati		
Vecums (gadi), mediānas [robežas]	13 [2 – 18]	
Vīriešu dzimums	49 %	
Rase		
Baltās rases pārstāvji	34 %	
Melnās rases pārstāvji	59 %	
Sākuma rādītāji		
Plazmas HIV-1 RNS (log ₁₀ kopijas/ml), vidēji [robežas]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4 šūnu skaits (šūnas/mm ³), mediānas [robežas]	481 [0 – 2361]	
CD4 procentos, mediānas [robežas]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNS >100 000 kopijas/ml	8 %	
CDC HIV B vai C kategorija	59 %	
Iepriekš lietoti ART atbilstoši grupai		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
	24. nedēļa	48. nedēļa
Atbildes rādītāji		
Sasniegts ≥1 log ₁₀ HIV RNS samazinājums, salīdzinot ar sākuma rādītāju, vai <400 kopijas/ml	72 %	79 %
Sasniegts HIV RNS <50 kopijas/ml	54 %	57 %
Vidējais CD4 šūnu skaita (%) palielinājums, salīdzinot ar rādītājiem sākumā	119 šūnas/mm ³ (3,8 %)	156 šūnas/mm ³ (4,6 %)

Zīdaiņi un mazi bērni no 4 nedēļām līdz mazāk kā 2 gadu vecumam

IMPAACT P1066 pētījumā iekļāva HIV inficētus zīdaiņus un mazus bērnus no 4 nedēļām līdz mazāk nekā 2 gadu vecumam, kuri bija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju, vai nu kā profilaksi lai novērstu pāreju no mātes uz bērnu (PMTCT) un /vai kā kombinētu pretretrovīrusu terapiju HIV infekcijas ārstēšanai. Raltegravīrs tika lietots kā granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai neatkarīgi no ēšanas kombinācijā ar optimizētu pamata shēmu, kur lopinavīrs plus ritonavīrs bija divām trešdaļām pacientu.

7. tabula

Sākuma un efektivitātes rādītāji no 24 nedēļas līdz 48 nedēļai IMPAACT P1066 pētījumā (vecumā no 4.nedēļām līdz mazāk kā 2 gadiem)

Rādītāji	N=26	
Demogrāfiskie dati		
Vecums (gadi), mediānas [robežas]	28 [4 -100]	
Vīriešu dzimums	65 %	
Rase		
Baltās rases pārstāvji	8 %	
Melnās rases pārstāvji	85 %	
Sākuma rādītāji		
Plazmas HIV-1 RNS (log ₁₀ kopijas/ml), vidēji [robežas]	5.7 [3.1 - 7]	
CD4 šūnu skaits (šūnas/mm ³), mediānas [robežas]	1400 [131 -3648]	
CD4 procentos, mediānas [robežas]	18.6 % [3.3 – 39.3]	
HIV-1 RNS >100 000 kopijas/ml	69 %	
CDC HIV B vai C kategorija	23 %	
Iepriekš lietoti ART atbilstoši grupai		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
	24. nedēļa	48. nedēļa
Atbildes rādītāji		
Sasniegts ≥1 log ₁₀ HIV RNS samazinājums, salīdzinot ar sākuma rādītāju, vai <400 kopijas/ml	91 %	85 %
Sasniegts HIV RNS <50 kopijas/ml	43 %	53 %
Vidējais CD4 šūnu skaita (%) palielinājums, salīdzinot ar rādītājiem sākumā	500 šūnas/mm ³ (7,5 %)	492 šūnas/mm ³ (7,8 %)
Virusoloģiskā neveiksme		
Pacienti, kuriem nav atbildes reakcija	24. nedēļa 0	48. nedēļa 0
Pacienti, kuriem novēroja rikošetu	0	4
Pacientu skaits ar pieejamo genotipu*	0	2

*Vienam pacientam bija mutācija 155. pozīcijā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pierādīts, ka veseliem brīvprātīgajiem, lietojot raltegravīra reizes devas iekšķīgi tukšā dūšā, raltegravīrs uzsūcas strauji, pēc devas lietošanas tukšā dūšā t_{max} ir aptuveni 3 stundas. Raltegravīra AUC un C_{max} devu robežās no 100 mg līdz 1600 mg pieaug proporcionāli devai. Raltegravīra $C_{12\ st}$ devu robežās no 100 līdz 800 mg pieaug proporcionāli devai, un nedaudz mazāk kā proporcionāli devai tas pieaug devu robežās no 100 līdz 1600 mg. Pacientiem devu proporcionalitāte nav noskaidrota.

Lietojot divas reizes dienā, farmakokinētiskā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta strauji, aptuveni 2 dienu laikā. Gandrīz nenovēro AUC un C_{max} akumulāciju, un novēro tikai nelielu $C_{12\ st}$ akumulāciju. Raltegravīra absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Raltegravīru var ordinēt neatkarīgi no ēdienreizēm. Neatkarīgi no ēdienreizēm raltegravīrs tika ordinēts HIV pozitīviem pacientiem pivotālos drošuma un efektivitātes pētījumos. Vairākkārtēju raltegravīra devu lietošana pēc taukiem vidēji bagātīgas maltītes raltegravīra AUC klīniski nozīmīgā pakāpē neietekmēja, palielinoties par aptuveni 13 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Raltegravīra $C_{12\ st}$ bija par 66 % augstāks un C_{max} bija 5 % augstāks pēc taukiem vidēji bagātīgas maltītes, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Raltegravīra lietošana pēc taukiem bagātīgas maltītes palielināja AUC un C_{max} aptuveni 2 reizes un palielināja $C_{12\ st}$ 4,1 reizi. Raltegravīra lietošana pēc zema tauku satura maltītes pazemināja AUC un C_{max} attiecīgi par 46 % un 52 %; $C_{12\ st}$ nozīmīgi neizmainījās. Šķiet, ka pārtikas produkti, atkarībā no maltītes veida, maina farmakokinētiskās īpašības.

Kopumā raltegravīram tika novērota liela farmakokinētisko īpašību mainība. BENCHMRK 1 un 2 novērotajam C_{12st} izmaiņu koeficients (CV) pacientu starpā = 212 % un CV vienam pacientam = 122 %. Mainīguma iemesli var būt lietošana kopā ar pārtiku un vienlaikus lietotās zāles.

Izkliede

Aptuveni 83 % raltegravīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām koncentrācijā no 2 līdz 10 μM . Raltegravīrs viegli šķērsoja placentas barjeru žurkām, bet nosakāmā daudzumā neiekļuva smadzenēs.

Divos pētījumos ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuri saņēma raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, raltegravīru varēja viegli konstatēt cerebrospinālajā šķidrumā. Pirmajā pētījumā (n=18) mediānā koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā bija 5,8 % (robežās no 1 līdz 53,5 %) no attiecīgās koncentrācijas plazmā. Otrajā pētījumā (n=16) mediānā koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā bija 3 % (robežās no 1 līdz 61 %) no attiecīgās koncentrācijas plazmā. Šīs mediānās koncentrācijas ir aptuveni 3 līdz 6 reizes zemākas par raltegravīra nesaistītās frakcijas koncentrāciju plazmā.

Biotransformācija un eliminācija

Šķietamais raltegravīra eliminācijas pusperiods ir aptuveni 9 stundas, ar saīsinātu α -fāzes eliminācijas pusperiodu (~1 stunda), kas vairāk attiecas uz AUC. Pēc radioaktīvi iezīmētas raltegravīra devas ievadīšanas attiecīgi aptuveni 51 un 32 % devas izdalījās izkārnījumos un urīnā. Preklīniskajos modeļos izkārnījumos konstatēja tikai raltegravīru, kura lielākā daļa, visticamāk, hidrolīzes ceļā tiks atvasināta no raltegravīra glikuronīda, kas izdalās žultī. Divas sastāvdaļas, raltegravīrs un raltegravīra glikuronīds, tika konstatēti urīnā, un to daudzums attiecīgi bija aptuveni 9 un 23 % no devas. Lielākais cirkulējošais daudzums bija raltegravīrs, un tas bija aptuveni 70 % no kopējās radioaktivitātes; atlikušais radioaktīvi iezīmētais daudzums plazmā bija raltegravīra glikuronīds. Pētījumi, kuros izmantoja izoformu selektīvos ķīmiskos inhibitorus un cDNS ekspresētās UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT), liecināja, ka UGT1A1 ir galvenais enzīms, kas atbild par raltegravīra glikuronīda veidošanos. Tādējādi, dati liecina, ka galvenais raltegravīra klīrensa mehānisms cilvēkiem ir UGT1A1-mediētā glikuronizācija.

UGT1A1 polimorfisms

Salīdzinot 30 pacientus ar *28/*28 genotipu ar 27 pacientiem ar plaši sastopamo genotipu, ģeometriski vidējie (90 % TI) AUC rādītāji bija 1,41 (0,96; 2,09) un ģeometriski vidējie C_{12st} rādītāji bija 1,91 (1,43; 2,55). Ģenētiskā polimorfisma dēļ cilvēkam ar samazinātu UGT1A1 darbību nav jāpielāgo deva.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Zāļu formas salīdzinošajā pētījumā veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem noskaidrots, ka košļājamām tabletēm un granulām iekšķīgas suspensijas pagatavošanai ir augstāka perorālā biopieejamība kā 400 mg tabletēm. Šajā pētījumā košļājamo tablešu lietošana pēc taukiem bagātīgas maltītes izraisīja AUC samazināšanos vidēji par 6 %, C_{max} samazināšanos par 62 % un C_{12st} palielināšanos par 188 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Košļājamo tablešu lietošana pēc taukiem bagātīgas maltītes raltegravīra farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmēja un košļājamās tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Pārtikas ietekme uz iekšķīgās lietošanas suspensijas formu nav pētīta.

8. tabulā norādīti 400 mg tablešu, košļājamo tablešu un granulu iekšķīgai suspensijai farmakokinētiskie rādītāji pēc ķermeņa masas.

8. tabula

Raltegravīra farmakokinētiskie rādītāji IMPAACT P1066

pēc 4.2. apakšpunktā minēto devu lietošanas (izņemot jaundzimušajiem)

Ķermeņa masa	Zāļu forma	Devā	N*	Ģeometriskais vidējais (%CV) [†] AUC _{0-12st} (µM/st)	Ģeometriskais vidējais (%CV) [†] C _{12st} (nM)
≥ 25 kg	Apvalkota tablete	400 mg divas reizes dienā	18	14.1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Košļājamās tabletes	Ķermeņa masai pielāgota dozēšana, skat. Tablešu dozēšana košļājamai tabletei	9	22.1 (36 %)	113 (80 %)
11 līdz mazāk kā 25 kg	Košļājamās tabletes	Ķermeņa masai pielāgota dozēšana, skat. Tablešu dozēšana košļājamai tabletei	13	18.6 (68 %)	82 (123 %)
3 līdz mazāk kā 20 kg	Iekšķīgi lietojama suspensija	Ķermeņa masai pielāgota dozēšana, skat. Granulām iekšķīgi lietojamai suspensijai	19	24.5 (43 %)	113 (69 %)

* Pacientu skaits ar intensīviem farmakokinētikas (FK) rezultātiem pēdējā ieteicamā devā.
† ģeometriskais variācijas koeficients.

Gados vecāki pacienti

Raltegravīra farmakokinētiskajās īpašībās veselām personām un pacientiem ar HIV-1 infekciju klīniski nozīmīgas izmaiņas pētītajās vecuma grupās (no 19 līdz 84 gadu vecumam, ar dažiem indivīdiem vecākiem par 65 gadiem) atkarībā no vecuma nenovēroja.

Dzimums, rase un ĶMI

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības starp dzimumiem, rasēm un atkarībā no ķermeņa masas indeksa (ĶMI).

Nieru darbības traucējumi

Eliminējoties neizmainītu zāļu nieru klīrens ir nenozīmīgs. Klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības pieaugušiem pacientiem ar smagu nieru mazspēju un veseliem indivīdiem nenovēroja (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā nav zināms raltegravīra daudzums, ko var izvadīt ar dialīzi, jāizvairās to lietot pirms dialīzes veikšanas.

Aknu darbības traucējumi

Raltegravīrs galvenokārt izdalās glikuronizācijas ceļā aknās. Klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības pieaugušiem pacientiem ar mērenu aknu mazspēju un veseliem indivīdiem nenovēroja. Nav pētīta raltegravīra farmakokinētika pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tika veikti neklīniskie toksikoloģijas pētījumi, ieskaitot farmakoloģiskā drošuma, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, attīstības un juvenīlās toksicitātes standartpētījumus, pelēm, žurkām, suņiem un trušiem ar raltegravīra devām. Ekspozīcijas iedarbības līmenis pārsniedza klīniskās ekspozīcijas līmeni, bet novērotie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Mutagenitāte

Netika konstatēta mutagenitāte vai genotoksicitāte mikrobu mutagēzes (*Ames*) testā *in vitro*, DNS bojājuma sārmainās skalošanas testā *in vitro*, un hromosomu aberācijas pētījumos *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogenitāte

Raltegravīra kancerogenitātes pētījumā ar pelēm nekādu kancerogēno ietekmi nenovēroja. Lietojot augstākās devas, 400 mg/kg/dienā mātītēm un 250 mg/kg/dienā tēviņiem, sistēmiskā ekspozīcija bija līdzīga tai, ko novēroja, lietojot klīnisko devu 400 mg divreiz dienā. Lietojot 300 un 600 mg/kg/dienā žurku mātītēm un 300 mg/kg/dienā tēviņiem, tika konstatēti deguna un rīkles audzēji (plakanšūnu karcinomas). Šādi audzēji varēja rasties lokālas zāļu uzkrāšanās un/vai aspirācijas uz deguna/rīkles gļotādas, ievadot zāles caur mākslīgās barošanas zondi, un sekojoša hronisku kairinājuma un iekaisuma rezultātā; iespējams, ka audzēju saistība ar zāļu klīnisko lietošanu ir ierobežota. Lietojot devas, pie kurām nekādu nevēlamu ietekmi nenovēroja – *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), sistēmiskā iedarbība bija līdzīga tai, ko novēroja, lietojot klīnisko devu 400 mg divreiz dienā. Dati, kurus ieguva genotoksicitātes standartpētījumos, lai novērtētu mutagenitāti un klastogenitāti, bija negatīvi.

Attīstības toksicitāte

Raltegravīrs nebija teratogēns attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem. Tika novērots ribu skaita pieaugums, normāla attīstības procesa izmaiņas, nelielam skaitam žurku embrijiem, ja žurku mātītēm ievadītā raltegravīra deva aptuveni 4,4 reizes, pamatojoties uz $AUC_{0-24\text{ st}}$, pārsniedza 400 mg devas divas reizes dienā iedarbību cilvēkam. Netika novērota ietekme uz attīstību, ievadot devas, kas 3,4 reizes, pamatojoties uz $AUC_{0-24\text{ st}}$, pārsniedza 400 mg devas divas reizes dienā iedarbību cilvēkam. Trušiem šādi simptomi netika novēroti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Košlājama tablete 25 mg

- Hidroksipropilceluloze
- Sukraloze
- Saharīna nātrija sāls
- Nātrija citrāta dihidrāts
- Mannīts (E 421)
- Monoamonija glicirizināts
- Sorbīts (E 420)
- Fruktoze
- Banānu aromatizētājs
- Apelsīnu aromatizētājs
- Maskējošais aromatizētājs
- Aspartāms (E 951)
- Saharoze
- A tipa krospovidons
- Nātrija stearilfumarāts
- Magnija stearāts
- Hipromeloze 2910/6cP
- Makrogols/PEG 400
- Etilceluloze 20 cP
- Amonija hidroksīds
- Vidējās virknes triglicerīdi
- Oleīnskābe
- Dzeltenais dzelzs oksīds

Košļājamā tablete 100 mg

- Hidroksipropilceluloze
- Sukraloze
- Saharīna nātrijs sāls
- Nātrijs citrāta dihidrāts
- Mannīts (E 421)
- Monoamonija glicirizināts
- Sorbīts (E 420)
- Fruktoze
- Banānu aromatizētājs
- Apelsīnu aromatizētājs
- Maskējošais aromatizētājs
- Aspartāms (E 951)
- Saharoze
- A tipa krospovidons
- Nātrijs stearilfumarāts
- Magnija stearāts
- Hipromeloze 2910/6cP
- Makrogols/PEG 400
- Etilceluloze 20 cP
- Amonija hidroksīds
- Vidējas virknes triglicerīdi
- Oleīnskābe
- Sarkanais dzelzs oksīds
- Dzeltenais dzelzs oksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē ar mitruma uzsūcēju, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari, aizsargplēvi un silikagēla mitruma uzsūcēju: 60 tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 20. decembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 14. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 100 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur 100 mg raltegravīra (kālija sāls veidā) (*raltegravir*). Pēc pagatavošanas iekšķīgi lietojamās suspensijas koncentrācija ir 10 mg/ml.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra paciņa satur līdz 0,5 mg fruktozes, 1,5 mg sorbīta un 4,7 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Balts līdz gandrīz balts, granulēts pulveris, kas var saturēt dzeltenas vai bēšas līdz dzeltenbrūnas daļiņas vienas devas paciņā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ISENTRESS kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ordinē cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai (skatīt 4.2., 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk ārstam ar pieredzi HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

ISENTRESS jālieto kombinācijā ar citām aktīvām pretretrovīrusu zālēm (*ARTs – anti-retroviral therapies*) (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Tā kā zāļu formām ir atšķirīgi farmakokinētiskie profili, nedz granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, nedz košļājamās tabletes nevajadzētu aizvietot ar 400 mg tableti vai 600 mg tableti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Košļājamās tabletes un granulas iekšķīgai suspensijai nav pētītas ar HIV inficētiem pusaudžiem (12 līdz 18 gadus veciem) vai pieaugušajiem.

Jaundzimušie, zīdaiņi un mazi bērni

Deva kopš dzimšanas ir atkarīga no ķermeņa masas, kā norādīts 1. tabulā un 2. tabulā. Pacienti var lietot granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, kamēr to ķermeņa masa ir mazāka par 20 kg. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 11 līdz 20 kg, var izmantot vai nu košļājamās tabletes vai granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, kā norādīts 1. tabulā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Papildus informāciju par zāļu dozēšanu skatīt košļājamo tablešu zāļu aprakstā.

Raltegravīra lietošanas drošums un efektivitāte neiznēsātiem jaundzimušajiem (<37 grūtniecības nedēļām) un jaundzimušajiem ar mazu ķermeņa masu dzimšanas brīdī (<2000 g) nav noskaidrota. Dati par šo populāciju nav pieejami, un ieteikumus par devām nevar sniegt.

1. tabula

ISENTRESS ieteicamās devas* granulām iekšķīgi lietojamai suspensijai un košļājamām tabletēm bērniem, kuru vecums ir vismaz 4 nedēļas un kluru ķermeņa masa ir no 3 līdz 25 kg

Ķermeņa masa (kg)	Lietojamais suspensijas tilpums (deva)	Košļājamo tablešu skaits
3 līdz mazāk kā 4	2,5 ml (25 mg) divreiz dienā	
4 līdz mazāk kā 6	3 ml (30 mg) divreiz dienā	
6 līdz mazāk kā 8	4 ml (40 mg) divreiz dienā	
8 līdz mazāk kā 11	6 ml (60 mg) divreiz dienā	
11 līdz mazāk kā 14 [†]	8 ml (80 mg) divreiz dienā	3 x 25 mg divreiz dienā
14 līdz mazāk kā 20 [†]	10 ml (100 mg) divreiz dienā	1 x 100 mg divreiz dienā
20 līdz mazāk kā 25		1,5 x 100 mg [‡] divreiz dienā

*Ieteikumi par košļājamo tablešu un iekšķīgi lietojamās suspensijas 10 ml ūdens devām atkarībā no masas ir balstīti uz devu aptuveni 6 mg/kg divreiz dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu)

[†]Ja masa ir no 11 līdz 20 kg, var izmantot jebkuru zāļu formu.

Piezīme: Košļājamās tabletes ir pieejamas 25 mg un 100 mg tablešu veidā.

[‡]100 mg košļājamo tableti var sadalīt divās vienādās 50 mg devās.

Tomēr, kad vien iespējams, jāizvairās no tablešu salaušanas

2. tabula

ISENTRESS iekšķīgi lietojamās suspensijas deva laikā dzimušiem jaundzimušajiem (no dzimšanas līdz 4 nedēļu [28 dienu] vecumam*)

Piezīme. Ja māte lietojusi ISENTRESS 2-24 stundu laikā pirms dzemdībām, zīdainim pirmā deva jāsaņem 24-48 stundas pēc dzimšanas.

Ķermeņa masa (kg)	Lietojamais suspensijas tilpums (deva)
No dzimšanas līdz 1 nedēļas vecumam - lietošana vienreiz dienā[†]	
2 līdz mazāk kā 3	0,4 ml (4 mg) vienreiz dienā
3 līdz mazāk kā 4	0,5 ml (5 mg) vienreiz dienā
4 līdz mazāk kā 5	0,7 ml (7 mg) vienreiz dienā
No 1 līdz 4 nedēļu vecumam - lietošana divreiz dienā[‡]	
2 līdz mazāk kā 3	0,8 ml (8 mg) divreiz dienā
3 līdz mazāk kā 4	1 ml (10 mg) divreiz dienā
4 līdz mazāk kā 5	1,5 ml (15 mg) divreiz dienā

*Dati par priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem nav pieejami. ISENTRESS nav ieteicams lietot priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem.

[†]Ieteikumi par devām ir balstīti uz devu aptuveni: 1,5 mg/kg.

[‡]Ieteikumi par devām ir balstīti uz devu aptuveni: 3 mg/kg.

Maksimālā iekšķīgi lietojamās suspensijas deva ir 100 mg divas reizes dienā.

Katra vienas devas paciņa satur 100 mg raltegravīra, kas ir jāizšķīdina 10 ml ūdens, iegūstot galīgo koncentrāciju 10 mg/ml (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Pacientam jāievēro norādītie apmeklējuma laiki, jo, bērnam augot, jāpielāgo ISENTRESS deva.

Pieejamās papildu formas un stiprumi:

ISENTRESS ir pieejams arī tabletē pa 400 mg lietošanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 25 kg un spējīgiem norīt tableti. Pacientiem, kuri sver vismaz 25 kg, bet nespēj norīt tableti, jānodod košļājamā tablete. Papildus informāciju par zāļu dozēšanu skatīt 400 mg tablešu un košļājamo tablešu zāļu aprakstā.

ISENTRESS ir pieejams arī pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem (kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg) 600 mg tablešu veidā lietošanai pa 1200 mg reizi dienā (divas 600 mg tabletes) iepriekš neārstētiem pacientiem vai pacientiem, kam panākta virusoloģiska supresija, lietojot sākotnējo ISENTRESS shēmu - 400 mg divas reizes dienā. Papildu informāciju par zāļu dozēšanu skatīt 600 mg tablešu zāļu aprakstā.

Gados vecāki pacienti

Ir ierobežota raltegravīra lietošanas pieredze gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ šai pacientu grupai ISENTRESS jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagām aknu slimībām raltegravīra drošums un efektivitāte nav noskaidrota. Tādēļ pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ISENTRESS jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

ISENTRESS granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Detalizētu sagatavošanu un suspensijas lietošanu, skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi

Pacienti jābrīdina, ka pašreizējā pretretrovīrusu terapija neizārstē HIV, un nav pierādīts, ka tā pasargā no HIV transmisijas citiem cilvēkiem ar asinīm.

Raltegravīram ir relatīvi zema ģenētiskā barjera pret rezistenci. Tādēļ, kad vien iespējams, raltegravīrs jālieto kopā ar diviem citiem aktīviem ART, lai samazinātu iespējamo virusoloģisko neveiksmi un rezistences veidošanos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīnisko pētījumu dati par raltegravīra lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem ir ierobežoti un pamato tā lietošanu kombinācijā ar diviem nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) (emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu).

Depresija

Ziņots par depresiju, ieskaitot pašnāvnieciskas domas un izturēšanos, īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē. Pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē, jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagām aknu slimībām raltegravīra drošums un efektivitāte nav noskaidrota. Tādēļ pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem raltegravīrs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar esošiem aknu funkcijas traucējumiem, tai skaitā hronisku hepatītu, kombinētās pretretrovīrusu terapijas laikā biežāk novēro aknu funkcijas traucējumus, un šie pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Ja šo pacientu aknu slimība paasinās, jāapsver terapijas atlikšanas vai pārtraukšanas iespēja.

Pacientiem ar hronisku B un C hepatītu, kuri saņem kombinēto pretretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts smaga un potenciāli dzīvībai bīstamu nevēlamo blakusparādību aknās risks.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Imūnās reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* – CART), var rasties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai nenoskaidrotiem oportunistiskiem patogēniem, kas var izraisīt smagus klīniskus stāvokļus vai paasināt simptomus. Parasti šādas reakcijas novēro dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* (agrāk zināma kā *Pneumocystis carinii*) izraisīta pneimonija. Ikvienu iekaisuma reakciju pazīme ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Antacīdi

Raltegravīra lietošana kopā ar alumīniju un magniju saturošiem antacīdiem samazināja raltegravīra līmeni plazmā. Raltegravīra vienlaikus lietošana ar alumīniju un/vai magniju saturošiem antacīdiem nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rifampicīns

Jāievēro piesardzība, ja raltegravīru lieto kopā ar spēcīgiem uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 induktoriem (piemēram, rifampicīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu). Rifampicīns samazina raltegravīra līmeni plazmā; ietekme uz raltegravīra iedarbību nav zināma. Tomēr, ja nevar izvairīties no lietošanas vienlaikus ar rifampicīnu, var būt nepieciešams dubultot raltegravīra devu pieaugušajiem. Nav ieteikumu par raltegravīra kopā ar rifampicīnu lietošanu pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Miopātija un rabdomiolīze

Tika ziņots par miopātiju un rabdomiolīzi. Jāievēro piesardzība lietošanā pacientiem ar paaugstinātu rabdomiolīzes un miopātijas risku, jo zināms, ka šādi stāvokļi var rasties pacientiem, kuri saņem kombinēto terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Smagas ādas un paaugstinātas jutības reakcijas

Ziņots par smagām, potenciāli dzīvību apdraudošām un fatālām ādas reakcijām pacientiem, kuri lietoja raltegravīru vairumā gadījumu kopā ar citām zālēm, kas saistītas ar šādām reakcijām. Tās ietvēra Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskās epidermālās nekrolīzes gadījumus. Ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām, kurām bija raksturīgi izsitumi, konstitucionālās izmaiņas, un dažkārt, orgānu darbības traucējumi, tai skaitā aknu mazspēja. Nekavējoties pārtrauciet raltegravīra un citu aizdomās turamo līdzekļu lietošanu, ja parādās smagu ādas reakciju vai paaugstinātas jutības reakciju pazīmes vai simptomi (tai skaitā, taču ne tikai, stipri izteikti izsitumi vai izsitumi kopā ar drudzi, vispārējs vājums, nespēks, muskuļu vai locītavu sāpes, bullas, mutes dobuma bojājumi, konjunktivīts, sejas tūska, hepatīts, eozinofīlija, angioedēma). Jākontrolē klīniskais stāvoklis, ieskaitot aknu aminotransferāžu līmeni, un jāsāk atbilstoša terapija. Vīlcināšanās pārtraukt ārstēšanu ar raltegravīru vai citiem aizdomās turamiem līdzekļiem, pēc stipri izteiktu izsitumu parādīšanās, var izraisīt dzīvībai bīstamas reakcijas.

Izsitumi

Izsitumi biežāk parādījās iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri saņem terapiju, kas satur raltegravīru un darunavīru, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņem raltegravīru bez darunavīra vai darunavīru bez raltegravīra (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Fruktoze

Šīs zāles satur līdz 0,5 mg fruktozes katrā paciņā.
Fruktoze var bojāt zobus.

Saharoze

Šīs zāles satur līdz 4,7 mg saharozes katrā paciņā.
Saharoze var kaitēt zobiem.
Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

Sorbīts

Šīs zāles satur līdz 1,5 mg sorbīta (E 420) katrā paciņā.
Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumos *in vitro* noteikts, ka raltegravīrs nav citohroma P450 (CYP) enzīmu substrāts, tas neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A, neinhibē UDP glikuronoziltransferāzes (UGTs) 1A1 un 2B7, neinducē CYP3A4 un neinhibē P-glikoproteīnu mediēto transportu. Pamatojoties uz šiem datiem, nav sagaidāms, ka raltegravīrs ietekmēs tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir minēto enzīmu vai P-glikoproteīnu substrāti.

Pētījumi *in vitro* un *in vivo* pierāda, ka raltegravīrs galvenokārt tiek izvadīts ar UGT1A1 starpniecību glikuronizācijas metabolisma ceļā.

Tika novērotas nozīmīgas raltegravīra farmakokinētikas atšķirības starp indivīdiem un katram indivīdam.

Raltegravīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Mijiedarbības pētījumos raltegravīrs klīniski nozīmīgi neietekmēja etravirīna, maraviroka, tenofovīra disoproksila fumarāta, hormonālo kontraceptīvo līdzekļu, metadona, midazolāma vai boceprevīra farmakokinētiku.

Dažos pētījumos raltegravīra lietošana vienlaikus ar darunavīru izraisīja nelielu darunavīra koncentrācijas samazināšanos plazmā; šīs iedarbības mehānisms nav zināms. Tomēr raltegravīra ietekme uz darunavīra koncentrāciju plazmā netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Citu zāļu ietekme uz raltegravīra farmakokinētiku

Noteikts, ka raltegravīrs metabolizējas primāri caur UGT1A1, ir jāievēro piesardzība. Raltegravīru lietojot kopā ar zālēm, kas zināmas kā spēcīgi UGT1A1 inhibitori (piemēram, rifampicīns). Rifampicīns samazina raltegravīra līmeni plazmā; ietekme uz raltegravīra iedarbību nav zināma. Tomēr, ja nevar izvairīties no lietošanas vienlaikus ar rifampicīnu, var būt nepieciešams dubultot raltegravīra devu pieaugušajiem. Nav ieteikumu par raltegravīra kopā ar rifampicīnu lietošanu pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Citu spēcīgu zāļu metabolizējošo enzīmu induktoru, tādu kā fenitoīns un fenobarbitāls, ietekme uz UGT1A1 nav zināma. Mazāk spēcīgus induktorus (piemēram, efavirenzu, nevirapīnu, etravirīnu, rifabufīnu, glikokortikoīdus, asinszāli, pioglitazonu) var lietot vienlaikus ar rekomendēto raltegravīra devu.

Raltegravīru lietojot kopā ar zālēm, kas zināmas kā spēcīgi UGT1A1 inhibitori (piemēram, atazanavīrs), var paaugstināties raltegravīra līmenis plazmā. Mazāk spēcīgie UGT1A1 inhibitori (piemēram, indinavīrs, sakvinavīrs) arī var palielināt raltegravīra līmeni plazmā, taču mazākā mērā nekā atazanavīrs. Pie tam, tenofovīra disoproksila fumarāts var paaugstināt raltegravīra līmeni plazmā, tomēr šīs iedarbības mehānisms nav zināms (skatīt 3. tabulu). Klīniskajos pētījumos lielai pacientu daļai, kuri lietoja atazanavīru un/vai tenofovīra disoproksila fumarātu optimizētās bāzes terapijas shēmā, abas zāles izraisīja raltegravīra līmeņa plazmā paaugstināšanos. Drošuma profils, ko novēroja pacientiem, kuri lietoja atazanavīru un/vai tenofovīra disoproksila fumarātu, bija vispārīgi līdzīgs drošuma profilam tiem pacientiem, kuri minētās zāles nelietoja. Tādēļ deva nav jāpielāgo.

Raltegravīra lietošana vienlaikus ar antacīdiem, kas satur divvērtīgo metālu katjonus, var samazināt raltegravīra absorbciju helātu veidošanās dēļ, kā rezultātā samazinās raltegravīra līmenis plazmā. Alumīniju un magniju saturošu antacīdu lietošana 6 stundu laikā pēc raltegravīra lietošanas ievērojami samazināja raltegravīra līmeni plazmā. Tapēc nav ieteicama raltegravīra vienlaikus lietošana ar alumīniju un/vai magniju saturošiem antacīdiem. Raltegravīra lietošana kopā ar kalcija karbonātu saturošu antacīdu samazināja raltegravīra līmeni plazmā, tomēr šī mijiedarbība netiek uzskatīta par

klīniski nozīmīgu. Tāpēc, raltegravīru lietojot kopā ar kalcija karbonātu saturošu antacīdu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Raltegravīra lietošana vienlaikus ar citām zālēm, kas paaugstina kuņģa pH līmeni (piemēram, omeprazolu un famotidīnu) var paātrināt raltegravīra absorbciju un rezultātā palielināt raltegravīra līmeni plazmā (skatīt 3. tabulu). III fāzes pētījumos, pacientu apakšgrupā, kurā lietoja protonu sūkņa inhibitorus vai H₂ antagonistus, iegūtie drošuma profili bija līdzīgi kā apakšgrupā, kurā šos antacīdus nelietoja. Tādēļ, lietojot protonu sūkņa inhibitorus vai H₂ antagonistus, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Visi mijiedarbības pētījumi tika veikti pieaugušajiem.

3. tabula

Dati par farmakokinētisko mijiedarbību

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI		
<i>Proteāzes inhibitori (PI)</i>		
atazanavīrs /ritonavīrs (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑41 % raltegravīra C _{12st} ↑77 % raltegravīra C _{max} ↑24 % (UGT1A1 inhibīcija)	Raltegravīra deva nav jāpielāgo.
tīpranavīrs /ritonavīrs (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓24 % raltegravīra C _{12st} ↓55 % raltegravīra C _{max} ↓18 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegravīra deva nav jāpielāgo.
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
efavirenzis (raltegravīrs 400 mg reizes deva)	raltegravīra AUC ↓36 % raltegravīra C _{12st} ↓21 % raltegravīra C _{max} ↓36 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegravīra deva nav jāpielāgo.
etravirīns (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 10 % raltegravīra C _{12st} ↓ 34 % raltegravīra C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 indukcija) etravirīna AUC ↑ 10 % etravirīna C _{12st} ↑ 17 % etravirīna C _{max} ↑ 4 %	Raltegravīra vai etravirīna deva nav jāpielāgo.
<i>Nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori</i>		
tenofovīra disoproksila fumarāts (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↑49 % raltegravīra C _{12st} ↑3 % raltegravīra C _{max} ↑64 % (mijiedarbības mehānisms nav zināms) tenofovīra AUC ↓10 % tenofovīra C _{24st} ↓13 % tenofovīra C _{max} ↓23 %	Raltegravīra vai tenofovīra disoproksila fumarāta deva nav jāpielāgo.
<i>CCR5 inhibitori</i>		

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
maraviroks (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	raltegravīra AUC ↓ 37 % raltegravīra C _{12st} ↓ 28 % raltegravīra C _{max} ↓ 33 % (mijiedarbības mehānisms nav zināms) maraviroka AUC ↓ 14 % maraviroka C _{12st} ↓ 10 % maraviroka C _{max} ↓ 21 %	Raltegravīra vai maraviroka deva nav jāpielāgo.
HCV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI		
<i>NS3/4A proteāžu inhibitori (PI)</i>		
boceprevīrs (raltegravīrs 400 mg reizes deva)	raltegravīrs AUC ↑ 4 % raltegravīrs C _{12st} ↓ 25 % raltegravīrs C _{max} ↑ 11 % (darbības mehānisms nav zināms)	Raltegravīra vai boceprevīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
PRETMIKROBU LĪDZEKĻI		
<i>Līdzekļi pret mikobaktērijām</i>		
rifampicīns (raltegravīrs 400 mg reizes deva)	raltegravīra AUC ↓ 40 % raltegravīra C _{12st} ↓ 61 % raltegravīra C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1 indukcija)	Rifampicīns pazemina raltegravīra līmeni plazmā. Ja ir vienlaikus lietošana ar rifampicīnu ir nepieciešama, jāapsver raltegravīra devas dubultošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI		
midazolāms (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	midazolāms AUC ↓ 8 % midazolāms C _{max} ↑ 3 %	Raltegravīra vai midazolāma deva nav jāpielāgo. Šie rezultāti liecina, ka raltegravīrs nav CYP3A4 induktors vai inhibitors, un nav sagaidāms, ka raltegravīrs ietekmēs zāļu, kas ir CYP3A4 substrāti, farmakokinētiku.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
METĀLU KATJONUS SATUROŠI ANTACĪDI		
alumīnija un magnija hidroksīdu saturoši antacīdi (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	<p>raltegravīra AUC ↓ 49 % raltegravīra C_{12 hr} ↓ 63 % raltegravīra C_{max} ↓ 44 %</p> <p><u>2 stundas pirms raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 51 % raltegravīra C_{12 hr} ↓ 56 % raltegravīra C_{max} ↓ 51 %</p> <p><u>2 stundas pēc raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 30 % raltegravīra C_{12 hr} ↓ 57 % raltegravīra C_{max} ↓ 24 %</p> <p><u>6 stundas pirms raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 13 % raltegravīra C_{12 hr} ↓ 50 % raltegravīra C_{max} ↓ 10 %</p> <p><u>6 stundas pēc raltegravīra</u> raltegravīra AUC ↓ 11 % raltegravīra C_{12 hr} ↓ 49 % raltegravīra C_{max} ↓ 10 %</p> <p>(helātu ar metāla katjoniem veidošanās dēļ)</p>	Alumīniju un magniju saturošu antacīdu lietošana samazina raltegravīra līmeni plazmā. Raltegravīra vienlaikus lietošana ar alumīniju un/vai magniju saturošiem antacīdiem nav ieteicama.
kalcija karbonātu saturoši antacīdi (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	<p>raltegravīra AUC ↓ 55 % raltegravīra C_{12 hr} ↓ 32 % raltegravīra C_{max} ↓ 52 %</p> <p>(helātu ar metāla katjoniem veidošanās dēļ)</p>	Raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Citu METĀLU KATJONI		
Dzelzs sāļi	<p>Sagaidāms: raltegravīra AUC ↓</p> <p>(helātu ar metāla katjoniem veidošanās dēļ)</p>	Sagaidāms, ka vienlaicīgi lietoti dzelzs sāļi pazeminās raltegravīra līmeni plazmā; dzelzs sāļu lietošana ne agrāk kā divas stundas pēc raltegravīra lietošanas var ierobežot šo iedarbību.
H2 BLOKATORI UN PROTONU SŪKŅA INHIBITORI		
omeprazols (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	<p>raltegravīra AUC ↑ 37 % raltegravīra C_{12 hr} ↑ 24 % raltegravīra C_{max} ↑ 51 %</p> <p>(palielināta uzsūkšanās)</p>	Raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
famotidīns (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	<p>raltegravīra AUC ↑ 44 % raltegravīra C_{12 hr} ↑ 6 % raltegravīra C_{max} ↑ 60 %</p> <p>(palielināta uzsūkšanās)</p>	Raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja zināms)	Ieteikumi vienlaikus lietošanai
HORMONĀLIE KONTRACEPTĪVIE LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols Norelgestromīns (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	Etinilestradiola AUC ↓ 2 % Etinilestradiola C_{max} ↑ 6 % Norelgestromīna AUC ↑ 14 % Norelgestromīna C_{max} ↑ 29 %	Raltegravīra vai hormonālo kontraceptīvo līdzekļu (uz estrogēnu un/vai progesteronu bāzes) devas nav jāpielāgo.
OPIOĪDI, PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
metadons (raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā)	metadona AUC ↔ metadona C_{max} ↔	Raltegravīra vai metadona deva nav jāpielāgo.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par raltegravīra granulu iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai lietošanu grūtniecēm. Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1000 sagaidāmu grūtniecību iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā, kuras pirmajā trimestrī bija lietojušas 400 mg raltegravīra divas reizes dienā, neuzrāda radītas malformācijas. Pētījumi ar dzīvniekiem ir uzrādījuši reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par vidēju skaitu (vairāk nekā 300-1000 sagaidāmu grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā, kuras otrajā un/vai trešajā trimestrī bija lietojušas 400 mg raltegravīra divas reizes dienā, neuzrāda paaugstinātu toksiskas ietekmes risku uz augli/jaundzimušo.

Raltegravīra granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai grūtniecības laikā jālieto tikai tad, ja iespējamaais guvums attaisno iespējamo risku auglim. Ieteicamo devu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Preretrovīrusu grūtniecības reģistrs (Antiretroviral Pregnancy Registry)

Lai novērtētu ietekmi mātei/auglim, ja raltegravīrs netīši lietots grūtniecības laikā, ir izveidots preretrovīrusu grūtniecības reģistrs. Ārsti tiek mudināti reģistrēt pacientus šajā reģistrā.

Parasti, ja tiek izlemts lietot pretvīrusu līdzekļus HIV infekcijas ārstēšanai grūtniecēm un attiecīgi samazināt HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajiem, lai raksturotu drošumu auglim, iesaka novērtēt datus par pētījumiem dzīvniekiem kā arī klīnisko pieredzi grūtniecēm.

Barošana ar krūti

Raltegravīrs/metabolīti izdalās cilvēka pienā tādā daudzumā, ka ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, ir iespējama. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par raltegravīra/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lai izvairītos no HIV pārnesanas zīdānim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav novērota ietekme uz fertilitāti žurku tēviņiem un mātītēm devās līdz 600 mg/kg/dienā, kuru iedarbība atbilst 3 reizes lielākām devām kā ieteicams cilvēkiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažiem pacientiem, kuri lietoja raltegravīru saturošu terapijas shēmu, ziņots par reiboni. Reibonis varētu ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Randomizētos klīniskajos pētījumos raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā tika lietots kombinācijā ar fiksētām vai optimizētām bāzes terapiju shēmām, lai ārstētu iepriekš neārstētus (N=547) un iepriekš ārstētus (N=462) pieaugušos līdz pat 96 nedēļām ilgi. Vēl 531 iepriekš neārstēts pieaugušais saņēma 1200 mg raltegravīra reizi dienā, kopā ar emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu līdz 96 nedēļām ilgi. Skatīt 5.1. apakšpunktu.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas saistītas ar terapiju, bija galvassāpes, slikta dūša un sāpes vēderā. Visbiežāk ziņotās smagās blakusparādības bija imūnsistēmas reaktivācijas sindroms un izsitumi. Raltegravīra terapijas pārtraukšanas biežums nevēlamu blakusparādību dēļ klīniskajos pētījumos bija 5 % vai mazāk.

Rabdomiolīze bija 400 mg raltegravīra divas reizes dienā pēcreģistrācijas lietošanas periodā retāk ziņota nopietna blakusparādība.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kuras pētnieki atzina par cēloniski saistītām ar raltegravīru (vienu pašu vai kombinācijā ar citiem ART), ieskaitot pēcreģistrācijas periodā konstatētās blakusparādības, uzskaitītas zemāk, saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju. Biežums norādīts kā bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Infekcijas un infestācijas	retāk	dzimumorgānu herpes, folikulīts, gastroenterīts, <i>herpes simplex</i> , herpes vīrusa infekcija, herpes zoster, gripa, limfmezglu abscess, <i>molluscum contagiosum</i> , nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	retāk	ādas papilomas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	retāk	anēmija, dzelzs deficīta anēmija, sāpes limfmezglos, limfadenopātija, neitropēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	retāk	imūnās rekonstitūcijas sindroms, paaugstināta jutība pret zālēm, paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	bieži retāk	samazināta apetīte kaheksija, cukura diabēts, dislipidēmija, hiperholesterinēmija, hiperglikēmija, hiperlipidēmija, hiperfāģija, palielināta apetīte, polidipsija, neparasta tauku pārsadale ķermenī

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Psihiskie traucējumi	bieži retāk	murgaini sapņi, bezmiegs, nakts murgi, neparasta uzvedība, depresija, psihiski traucējumi, pašnāvības mēģinājums, nemiers, apmulsums, depresīvs garastāvoklis, klīniskā depresija, bezmiegs nakts vidū, mainīgs garastāvoklis, panikas lēkme, miega traucējumi, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība (īpaši pacientiem ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē)
Nervu sistēmas traucējumi	bieži retāk	reibonis, galvassāpes, paaugstināta psihomotorā aktivitāte amnēzija, karpālā kanāla sindroms, kognitīvi traucējumi, uzmanības traucējumi, posturāls reibonis, disgeuzija (garšas traucējumi), pastiprināta miegainība, hipoestēzija, letarģija, atmiņas traucējumi, migrēna, perifērā neiropātija, parestēzija, miegainība, sasprindzinājuma galvassāpes, trīce, sliktas kvalitātes miegs
Acu bojājumi	retāk	redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	bieži retāk	reibonis troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	retāk	sirdsklauves, sinusa bradikardija, ventrikulārās ekstrasistolēs
Asinsvadu sistēmas traucējumi	retāk	karstuma viļņi, hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	retāk	disfonija, epistakse, aizlikts deguns
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	bieži retāk	vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā, caureja, flatulence, slikta dūša, vemšana, dispepsija gastrīts, diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, kuņģa darbības traucējumi, diskomforta sajūta anorektālajā apvidū, aizcietējums, sausa mute, diskomforta sajūta epigastrijā, erozīvs duodenīts, atraugas, gastroezofageālā atviļņa slimība, gingivīts, glosīts, odinofāģija, akūts pankreatīts, kuņģa čūla, asiņošana no taisnās zarnas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	retāk	hepatīts, aknu steatoze, alkohola izraisīts hepatīts, aknu mazspēja

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Ādas un zemādas audu bojājumi	bieži retāk	izsitumi akne, alopēcija, aknes veida dermatīts, sausa āda, eritēma, sejas novājēšana, hiperhidroze, lipoatrofija, iegūta lipodistrofija, lipohipertrofija, svīšana naktī, prurigo, nieze, vispārēja nieze, makulāri izsitumi, makulo-papulāri izsitumi, niezoši izsitumi, ādas bojājumi, nātrene, kserodermija, Stīvensa-Džonsona sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS</i>)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	retāk	artralģija, artrīts, muguras sāpes, sāpes sānos, skeleta-muskuļu sāpes, mialģija, sāpes kaklā, kaulu sāpes, sāpes ekstremitātēs, tendinīts, rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	retāk	nieru mazspēja, nefrīts, nefrolitiāze, niktūrija, nieru cista, nieru darbības traucējumi, tubulointerstiāls nefrīts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	retāk	erektilā disfunkcija, ginekomastija, menopauzes simptomi
Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	bieži retāk	astēnija, nogurums, drudzis diskomforta sajūta krūtīs, drebuļi, sejas tūska, palielināts taukaidu daudzums, savārgums, submandibulārs veidojums, perifērā tūska, sāpes, nervozitātes sajūta

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības Raltegravīrs (viens pats vai kombinācijā ar citiem ART)
Izmeklējumi	bieži	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis asinīs, netipiski limfocīti, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts pancreas amilāzes līmenis asinīs
	retāk	samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, pazemināts albumīna līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs, paaugstināts kreatīna fofokināzes līmenis, paaugstināts glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā, glikoze urīnā, palielināts augsta blīvuma lipoproteīnu daudzums asinīs, vidukļa apkārtmēra palielināšanās, palielināts starptautiskais normētais indekss, palielināts zema blīvuma lipoproteīnu daudzums asinīs, samazināts trombocītu skaits, eritrocītu klātbūtne urīnā, palielināta ķermeņa masa, samazināts balto asins šūnu skaits
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	retāk	nejauša pārdozēšana

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Tika ziņots par vēža gadījumiem iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri uzsāka lietot raltegravīru vienlaikus ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Specifiskie vēžu veidi un skaits atbilda tam, ko novēro populācijā ar izteiktu imūndeficītu. Šajos pētījumos vēža atstātības risks raltegravīra lietotāju grupā un salīdzinošo zāļu lietotāju grupās bija līdzīgs.

Tika novērotas 2.-4. pakāpes kreatinīna kināzes laboratorisko rādītāju patoloģijas pacientiem, kurus ārstēja ar raltegravīru. Tika ziņots par miopātiju un rbdomiolīzi. Jāievēro piesardzība lietošanā pacientiem ar paaugstinātu rbdomiolīzes un miopātijas risku, jo zināms, ka šādi stāvokļi var rasties pacientiem, kuri saņem kombinēto terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārēji atzītiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju. Gadījumu sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy – CART*), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātisku vai nenoskaidrotu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Katrai no šādām klīniskajām blakusparādībām bija vismaz viens būtisks gadījums: dzimumorgānu herpes, anēmija, imūnsistēmas reaktivācijas sindroms, depresija, garīgi traucējumi, pašnāvības mēģinājums, gastrīts, hepatīts, nieru mazspēja, nejauša pārdozēšana.

Klīniskajos pētījumos ar iepriekš ārstētiem pacientiem, izsitumi neatkarīgi no cēloņsakarības biežāk tika novēroti lietojot terapijas shēmas, kas satur raltegravīru un darunavīru, salīdzinājumā ar tām, kas satur raltegravīru bez darunavīra vai darunavīru bez raltegravīra. Tomēr, ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu rašanās biežums bija līdzīgs. No iedarbības atkarīgu izsitumu (visas cēloņsakarības) biežums attiecīgi bija 10,9; 4,2, un 3,8 uz 100 pacientgadiem (PG); bet ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu rašanās biežums attiecīgi bija 2,4; 1,1 un 2,3 uz 100 PG. Šie izsitumi bija vieglas līdz mērenas pakāpes un terapija nebija jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar vienlaikus B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusu infekciju

Klīniskajos pētījumos 79 pacienti bija vienlaikus inficēti ar B hepatītu, 84 pacienti - vienlaikus inficēti ar C hepatītu un 8 pacienti - vienlaikus inficēti ar B hepatītu un C hepatītu, un viņi tika ārstēti ar raltegravīru kombinācijā ar citiem līdzekļiem pret HIV-1. Visumā raltegravīra drošuma profils pacientiem ar vienlaikus B hepatīta un/vai C hepatīta infekciju bija līdzīgs tam, ko novēroja pacientiem bez vienlaikus B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusu infekcijas, lai gan novērotais AlAT un AsAT patoloģiju skaits bija nedaudz lielāks apakšgrupā, kurā pacienti bija vienlaikus inficēti ar B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusu.

Pēc 96 nedēļu ilgas terapijas, iepriekš ārstētiem pacientiem 2. vai augstākas pakāpes laboratorijas izmeklējumu patoloģijas, kas bija AlAT, AsAT vai kopējā bilirubīna pakāpes pasliktināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, novēroja attiecīgi 29 %, 34 % un 13 % pacientu ar vienlaikus infekciju, kurus ārstēja ar raltegravīru, salīdzinot attiecīgi 11 %, 10 % un 9 % visu pārējo pacientu, kurus ārstēja ar raltegravīru. Pēc 240 nedēļu ilgas terapijas, iepriekš neārstētiem pacientiem 2. vai augstākas pakāpes laboratorijas izmeklējumu patoloģijas, kas bija AlAT, AsAT vai kopējā bilirubīna pakāpes pasliktināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, novēroja attiecīgi 22 %, 44 % un 17 % pacientu ar vienlaikus infekciju, kurus ārstēja ar raltegravīru, salīdzinot attiecīgi 13 %, 13 % un 5 % visu pārējo pacientu, kurus ārstēja ar raltegravīru.

Pediātriskā populācija

Bērni un pusaudži no 2 līdz 18 gadiem

Raltegravīrs kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem tika pētīts IMPAACT P1066 pētījumā 126 ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš ārstētiem ar HIV-1 inficētiem bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). 96 no 126 pacientiem lietoja raltegravīru rekomendētajās devās.

Šiem 96 bērniem un pusaudžiem ar zāļu lietošanu saistīto blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe 48 nedēļu laikā bija līdzīgs tam, ko novēroja pieaugušajiem.

Vienam pacientam novēroja tādas ar zāļu lietošanu saistītas 3. pakāpes klīniskās blakusparādības kā paaugstinātu psihomotoro aktivitāti, neparastu uzvedību un bezmiegu; vienam pacientam novēroja ar zāļu lietošanu saistītus nopietnus 2. pakāpes alerģiskus izsitumus.

Vienam pacientam novēroja ar zāļu lietošanu saistītas izmaiņas analīzēs, kas bija 4. pakāpes AlAT un 3. pakāpes AsAT un kas tika uzskatītas par nopietnām.

Zīdaiņi un mazi bērni, vecumā no 4 nedēļām līdz mazāk kā 2 gadiem

IMPAACT P1066 pētījumā raltegravīrs ir pētīts arī 26 ar HIV-1 inficētiem zīdaiņiem un maziem bērniem, 4 nedēļu un līdz mazāk kā 2 gadu vecumam, kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Šiem 26 zīdaiņiem un maziem bērniem ar zālēm saistīto blakņu biežums, tips un smagums līdz 48. nedēļai bija salīdzināms ar tiem, kas novēroti pieaugušajiem.

Vienam pacientam novēroja 3. pakāpes ar zālēm saistītus alerģiskus izsitumus, kuru dēļ bija nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana.

Jaundzimušie, kas bijuši pakļauti HIV-1 iedarbībai

IMPAACT P1110 (skatīt 5.2. apakšpunktu) prasībām atbilstošie zīdaiņi bija dzimuši ne agrāk kā 37. grūtniecības nedēļā, un viņu masa bija vismaz 2 kg. Sešpadsmit (16) jaundzimušie saņēma 2 ISENTRESS devas pirmo 2 dzīves nedēļu laikā, un 26 jaundzimušie 6 nedēļas saņēma šīs zāles katru dienu; visus jaundzimušos apsekoja 24 nedēļas. Ar zālēm saistītas klīniskas blakusparādības nenovēroja, bet novēroja trīs gadījumus, kad bija ar zālēm saistītas laboratoriskas blakusparādības (vienā gadījumā bija pārejoša 4. pakāpes neitropēnija pētāmajai personai, kam zidovudīns bija lietots profilaktiski, lai novērstu slimības nodošanu bērnam no mātes (PMTCT), un divos gadījumos bija paaugstināts bilirubīna līmenis (1. pakāpes un 2. pakāpes), bet šos gadījumus neuzskatīja par būtiskiem, un to dēļ nebija vajadzīga īpaša terapija).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama specifiska informācija par ārstēšanu raltegravīra pārdozēšanas gadījumā.

Pārdozēšanas gadījumā vēlams izmantot standarta uzturošos pasākumus, piemēram, izdalīt neabsorbēto vielu no kuņģa-zarnu trakta, veikt klīnisko novērošanu (tai skaitā veikt elektrokardiogrammu) un uzsākt uzturošo terapiju, ja nepieciešams. Jāņem vērā, ka raltegravīrs klīniskai lietošanai ir kālija sāls veidā. Nav zināms, cik lielā apjomā raltegravīru var dializēt.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, integrāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AJ01.

Darbības mehānisms

Raltegravīrs ir integrāzes ķēdes pārnese inhibitori, kas ir aktīvs pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV-1). Raltegravīrs inhibē integrāzes, HIV-kodētā enzīma, kas nepieciešams vīrusu replikācijai, katalītisko aktivitāti. Integrāzes inhibīcija novērš HIV genoma kovalento saistīšanos jeb integrāciju saimnieka šūnas genomā. HIV genoms, kam neizdodas integrēties, nevar dot signālu jaunu infekciozu vīrusa daļiņu veidošanai, tādēļ integrācijas inhibīcija pasargā no vīrusu infekcijas izplatīšanās.

Pretretrovīrusu aktivitāte *in vitro*

Raltegravīrs koncentrācijā 31 ± 20 nM izraisīja 95 % HIV-1 replikācijas inhibīciju (IC_{95}) (salīdzinot ar neārstētu, ar vīrusu inficētu kultūru) cilvēka T-limfoīdu šūnas kultūrās, kas inficētas ar šūnu virknei piemērotu HIV-1 variantu H9IIIB. Turklāt, raltegravīrs inhibē vīrusa replikāciju ar mutagēnu aktivētās cilvēka perifēro asiņu mononukleāro šūnu kultūrās, kas inficētas ar atšķirīgiem galvenajiem HIV-1 klīniskajiem izolātiem, tai skaitā pret 5 ne-B apakštipu izolātiem un pret atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem un proteāzes inhibitoriem rezistentiem izolātiem. Viena cikla infekcijas analizēs konstatēja, ka raltegravīrs inhibēja 23 HIV izolātu infekciju, kas pārstāvēja 5 ne-B tipus un 5 cirkulējošās rekombinantās formas ar IC_{50} līmeni robežās no 5 līdz 12 nM.

Rezistence

Lielākā daļa vīrusu izolātu no pacientiem, kuriem raltegravīra terapija bija neveiksmīga, bija izteikta raltegravīra rezistence, ko izraisīja divu vai vairāk mutāciju veidošanās integrāzē. Lielākai daļai bija

raksturīgās mutācijas pie aminoskābes 155 (N155 mainīts uz H), aminoskābes 148 (Q148 mainīts uz H, K vai R) vai aminoskābes 143 (Y143 mainīts uz H, C vai R), kopā ar vienu vai vairākām papildus integrāzes mutācijām (piem., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Raksturīgās mutācijas samazina vīrusu jutību pret raltegravīru, un papildus citas mutācijas izraisa turpmāku raltegravīra jutības samazināšanos. Faktori, kas samazina rezistences attīstības iespējamību, ir zema sākotnējā vīrusu slodze un cita aktīva pretretrovīrusu līdzekļa lietošana. Mutācijas, kas izraisa rezistenci pret raltegravīru, kopumā arī rada rezistenci pret integrāzes ķēdes pārneses inhibitoru elvitegravīru. Aminoskābes 143 mutācijas izraisa lielāku rezistenci pret raltegravīru nekā elvitegravīru, un E92Q mutācija rada lielāku rezistenci pret elvitegravīru nekā raltegravīru. Vīrusi, kuri satur mutācijas pie aminoskābes 148, kopā ar vienu vai vairākām citām raltegravīra rezistences mutācijām, var radīt arī klīniski nozīmīgu rezistenci pret dolutegravīru.

Klīniskie pētījumi

Raltegravīra efektivitāti pamatoja 96 nedēļu datu analīze no diviem, randomizētiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem (BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2, Protokols 018 un 019) ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš ārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem un 240 nedēļu datu analīze no, randomizēta, dubultmaskēta, aktīvi kontrolēta klīniskā pētījuma (STARTMRK, Protokols 021) ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem.

Efektivitāte

Pieauguši pacienti ar iepriekš veiktu terapiju

BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2 (daudzcentru, randomizēti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi) novērtēja raltegravīra 400 mg, lietota divas reizes dienā, salīdzinot ar placebo vienlaikus ar optimālo bāzes terapiju (OBT), drošumu un pretretrovīrusu aktivitāti HIV inficētiem pacientiem, 16 gadus veciem un vecākiem, ar dokumentētu rezistenci vismaz 1 no 3 pretretrovīrusu terapiju zāļu grupām (NRTI, NNRTI, PI). Pirms randomizācijas OBT izvēlējās pētnieks, ņemot vērā pacienta iepriekšējo terapijas vēsturi, kā arī standarta genotipu un fenotipu vīrusu rezistences pārbaudes.

Pacientu demogrāfiskie dati (dzimums, vecums un rase) un sākuma rādītāji starp grupām, kurās saņēma 400 mg raltegravīra divas reizes dienā un placebo, bija salīdzināmi. Pacientu iepriekš lietoto pretretrovīrusu zāļu skaita mediāna bija 12, bet lietošanas laika mediāna - 10 gadi. OBT lietoto ART skaita mediāna bija 4.

48. nedēļas un 96. nedēļas analīžu rezultāti

4. tabulā demonstrēti (48 nedēļu un 96 nedēļu) rezultāti pacientiem, kuri lietoja ieteicamās raltegravīra 400 mg devas, lietotas divas reizes dienā, no apvienotajiem BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2 pētījumiem.

4. tabula

Efektivitātes rādītāji 48. un 96. nedēļās

Apvienotie BENCHMRK 1 un 2 Rādītāji	48. nedēļa		96. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
HIV-RNS < 400 kopijas/ml (95 % TI) procentos				
Visi pacienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopijas/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 šūnas/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Jutības skala (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 un vairāk	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNS < 50 kopijas/ml (95 % TI) procentos				
Visi pacienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopijas/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 šūnas/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Jutības skala (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 un vairāk	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Vidējās CD4 šūnu izmaiņas (95 % TI), šūnas/mm³				
Visi pacienti [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopijas/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4 skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 šūnas/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Jutības skala (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)

Apvienotie BENCHMRK 1 un 2	48. nedēļa		96. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
2 un vairāk	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Nepabeigts tiek uzskatīts par neveiksmīgu: pacienti, kuri piedalīšanos pētījumā pārtrauca priekšlaicīgi, pēc tam tiek kvalificēti kā neveiksmīgi. Pacientu skaits procentos, kuriem ziņots par atbildes reakciju un atbilstoši 95 % ticamības intervālu.

‡ Prognozes faktoru analīzei, virusoloģiskās neveiksmes tiek pārnestas pie skaita procentos < 400 un pie 50 kopijām/ml. Aprēķinot vidējās CD4 izmaiņas, virusoloģiskās neveiksmes tika pārnestas, izmantot sākuma datus.

§ Genotipu jutības skala (GSS) tika definēta kā kopējie iekšēji lietojamie ART optimālajā bāzes terapijā (OBT), pret kuriem pacientu vīrusu izolāti uzrādīja genotipu jutību, ko pamato genotipu rezistences testi. Enfuvirtīda lietošana OBT ar enfuvirtīdu iepriekš nekad neārstētiem pacientiem tika uzskatīta par vienām aktīvām OBT zālēm. Līdzīgi, darunavīra lietošana OBT ar darunavīru iepriekš nekad neārstētiem pacientiem tika uzskatīta par vienām aktīvām OBT zālēm.

Lietojot raltegravīru, virusoloģiskā atbildes reakcija (izmantojot pieeju Nepilnīga atbildes reakcija = Atbildes reakcijas nav) HIV RNS <50 kopijām/ml 16. nedēļā tika sasniegta 61,7 % pacientu, 48. nedēļā 62,1 % pacientu un 96. nedēļā 57 % pacientu. Dažiem pacientiem vīrusa atgriešanās notika starp 16. nedēļu un 96. nedēļu. Faktori, kas saistīti ar neefektivitāti ir augsta sākotnējā vīrusu slodze un OBT, kas neietvēra vismaz vienu spēcīgu aktīvo līdzekli.

Terapijas nomaina uz raltegravīru

Pētījumi SWITCHMRK 1 & 2 (Protokoli 032 un 033) novērtēja ar HIV inficētus pacientus, kuri lietoja supresīvo (skrīninga HIV RNS < 50 kopijām/ml; stabils režīms > 3 mēnešus) terapiju ar lopinavīru 200 mg (+) ritonavīru 50 mg 2 tabletes divas reizes dienā plus vismaz 2 nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus un kurus randomizēja attiecībā 1:1, lai turpinātu lietot vai nu lopinavīru (+) ritonavīru 2 tabletes divas reizes dienā (attiecīgi, n=174 un n=178) vai terapiju nomainīja uz lopinavīru (+) ritonavīru ar raltegravīru 400 mg divas reizes dienā (attiecīgi, n=174 un n=176). Netika izslēgti pacienti ar virusoloģisku neveiksmi slimības vēsturē, un iepriekš lietotu pretretrovīrusu terapiju skaits nebija ierobežots.

Šie pētījumi tika pārtraukti 24. nedēļā pirms primārajām efektivitātes analīzēm, jo netika pierādīts, ka raltegravīra terapija ir ekvivalenta lopinavīra (+) ritonavīra terapijai. Abos pētījumos 24. nedēļā HIV RNS supresija mazāk par 50 kopijām/ml tika saglabāta 84,4 % pacientu raltegravīra grupā un 90,6 % lopinavīra (+) ritonavīra grupā (nepabeigts = neveiksmīgs). Par to, kādos gadījumos nepieciešams lietot raltegravīru kopā ar citām divām aktīvajām vielām, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Iepriekš neārstēti pieauguši pacienti

STARTMRK (multicentru, randomizēts, dubultmaskēts, aktīvi kontrolēts pētījums) novērtēja raltegravīra 400 mg divas reizes dienā drošumu un pretvīrusu aktivitāti, salīdzinot ar efavirenu 600 mg pirms gulētiešanas kombinācijā ar emtricitabīnu (+) tenofovīra disoproksila fumarātu iepriekš neārstētiem ar HIV inficētiem pacientiem ar HIV RNS > 5000 kopijām/ml. Randomizācija tika veikta pēc HIV RNS līmeņa (\leq 50000 kopijas/ml; un > 50000 kopijas/ml) un B hepatīta vai C hepatīta statusa (pozitīvs vai negatīvs) skrīninga.

Pacientu demogrāfiskie dati (dzimums, vecums un rase) un sākuma rādītāji starp grupām, kurā saņēma 400 mg raltegravīra divas reizes dienā un kurā saņēma efavirenu 600 mg pirms gulētiešanas, bija salīdzināmi.

48. nedēļas un 240. nedēļas analīžu rezultāti

Atbilstoši primārajam efektivitātes mērķparametram, pacientu attiecība, kuri 48. nedēļā sasniedza HIV RNS < 50 kopijām/ml, bija 241/280 (86,1 %) raltegravīra grupā un 230/281 (81,9 %) efavirena grupā. Terapijas atšķirības (raltegravīrs – efavirens) bija 4,2% ar atbilstošu 95 % TI (-1,9; 10,3), kas pierādīja, ka raltegravīrs ir līdzvērtīgs efavirenam (līdzvērtīguma p-līmenis < 0,001). 240. nedēļā terapijas atšķirības (raltegravīrs – efavirens) bija 9,5 % ar atbilstošu 95 % TI (1,7; 17,3). 5. tabulā demonstrēti STARTMRK pētījuma (48 nedēļu un 240 nedēļu) rezultāti pacientiem, kuri lietoja rekomendēto raltegravīra 400 mg devu divas reizes dienā.

5. tabula

Efektivitātes rādītāji 48. un 240. nedēļās

STARTMRK pētījums	48. nedēļa		240. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 281)	Efavirens 600 mg pirms gulētiešanas (N = 282)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 281)	Efavirens 600 mg pirms gulētiešanas (N = 282)
HIV-RNA < 50 kopijas/ml (95 % TI) procentos				
Visi pacienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopijas/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-skaits ≤ 50 šūnas/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 and ≤ 200 šūnas/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 šūnas/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Vīrusa apakštipu B atvasinājumi	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ne B atvasinājumi	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)

STARTMRK pētījums	48. nedēļa		240. nedēļa	
	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 281)	Efavirenz 600 mg pirms gulētiešanas (N = 282)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (N = 281)	Efavirenz 600 mg pirms gulētiešanas (N = 282)
Vidējās CD4 šūnu izmaiņas (95 % TI), šūnas/mm³				
Visi pacienti [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Raksturojums sākumā [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kopijas/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopijas/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-skaitis ≤ 50 šūnas/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 un ≤ 200 šūnas/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 šūnas/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Vīrusa apakštipu B atvasinājumi	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ne B atvasinājumi	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Nepabeigts tiek uzskatīts par neveiksmīgu: pacienti, kuri piedalīšanos pētījumā pārtrauca priekšlaicīgi, pēc tam tiek kvalificēti kā neveiksmīgi. Pacientu skaits procentos, kuriem ziņots par atbildes reakciju un atbilstoši 95 % ticamības intervālu (CI).

[‡] Prognozes faktoru analīzei, viroloģiskās neveiksmes tiek pārnestas pie skaita procentos < 50 un pie 400 kopijām/ml. Aprēķinot vidējās CD4 izmaiņas, viroloģiskās neveiksmes tika pārnestas, izmantojot sākuma datus.

Piezīme: Analīzes veiktas, izmantojot visus pieejamos datus.

Raltegravīrs un efavirenz tika lietoti kopā ar emtricitabīnu (+) tenofovīra disoproskila fumarātu.

Pediātriskā populācija

Bērni un pusaudži vecumā no 2 līdz 18 gadiem

IMPAACT P1066 ir I/II fāzes atklāts daudzcentru pētījums, lai novērtētu raltegravīra farmakokinētisko profilu, drošumu, panesamību un efektivitāti ar HIV inficētiem bērniem. Pētījumā tika iesaistīti 126 iepriekš ārstēti bērni un pusaudži vecumā no 2 līdz 18 gadiem. Pacienti tika sadalīti atbilstoši vecumam, vispirms iesaistot pusaudžus, pēc tam jaunākus bērnus. Pacienti saņēma vai nu 400 mg tablešu zāļu formu (6 līdz 18 gadus veci) vai košļājamo tablešu zāļu formu (2 līdz 12 gadus veci). Raltegravīrs tika ordinēts, izmantojot optimizēto pamata shēmu.

Devu pielāgošanas posmā sākumā tika veikts intensīvs farmakokinētisko datu vērtējums. Devas tika izvēlētas atbilstoši datiem par pieaugušajiem, ja tika sasniegta līdzīga raltegravīra plazmas koncentrācija un līdzsvara koncentrācija kā pieaugušajiem, ar pieņemamu īstermiņa drošumu. Pēc tam, kad tika izvēlētas devas, tika iekļauti papildus pacienti, lai novērtētu ilgtermiņa drošumu, panesamību un efektivitāti. 96 no 126 pacientiem saņēma raltegravīru rekomendētās devās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6. tabula

Sākuma un efektivitātes rādītāji no 24 nedēļas līdz 48 nedēļai IMPAACT P1066 pētījumā (2 līdz 18 gadus veci)

Rādītāji	Gala devas populācija	
	N=96	
Demogrāfiskie dati		
Vecums (gadi), mediānas [robežas]	13 [2 – 18]	
Vīriešu dzimums	49 %	
Rase		
Baltās rases pārstāvji	34 %	
Melnās rases pārstāvji	59 %	
Sākuma rādītāji		
Plazmas HIV-1 RNS (log ₁₀ kopijas/ml), vidēji [robežas]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4 šūnu skaits (šūnas/mm ³), mediānas [robežas]	481 [0 – 2361]	
CD4 procentos, mediānas [robežas]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNS >100 000 kopijas/ml	8 %	
CDC HIV B vai C kategorija	59 %	
Iepriekš lietoti ART atbilstoši grupai		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
	24. nedēļa	48. nedēļa
Atbildes rādītāji		
Sasniegts ≥1 log ₁₀ HIV RNS samazinājums, salīdzinot ar sākuma rādītāju, vai <400 kopijas/ml	72 %	79 %
Sasniegts HIV RNS <50 kopijas/ml	54 %	57 %
Vidējais CD4 šūnu skaita (%) palielinājums, salīdzinot ar rādītājiem sākumā	119 šūnas/mm ³ (3,8 %)	156 šūnas/mm ³ (4,6 %)

Zīdaiņi un mazi bērni no 4 nedēļām līdz mazāk kā 2 gadu vecumam

IMPAACT P1066 pētījumā iekļāva HIV inficētus, zīdaiņus un mazus bērnus no 4 nedēļām līdz mazāk nekā 2 gadu vecumam, kuri bija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju, vai nu kā profilaksi, lai novērstu pāreju no mātes uz bērnu (PMTCT) un /vai kā kombinētu pretretrovīrusu terapiju HIV infekcijas ārstēšanai. Raltegravīrs tika lietots kā granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai neatkarīgi no ēšanas kombinācijā ar optimizētu pamata shēmu, kur lopinavīrs plus ritonavīrs bija divām trešdaļām pacientu.

7. tabula

Sākuma un efektivitātes rādītāji no 24. nedēļas līdz 48. nedēļai IMPAACT P1066 pētījumā (vecumā no 4 nedēļām līdz mazāk kā 2 gadiem)

Rādītāji	N=26	
Demogrāfiskie dati		
Vecums (gadi), mediānas [robežas]	28 [4 -100]	
Vīriešu dzimums	65 %	
Rase		
Baltās rases pārstāvji	8 %	
Melnās rases pārstāvji	85 %	
Sākuma rādītāji		
Plazmas HIV-1 RNS (log ₁₀ kopijas/ml), vidēji [robežas]	5.7 [3.1 - 7]	
CD4 šūnu skaits (šūnas/mm ³), mediānas [robežas]	1400 [131 -3648]	
CD4 procentos, mediānas [robežas]	18.6 % [3.3 – 39.3]	
HIV-1 RNS >100 000 kopijas/ml	69 %	
CDC HIV B vai C kategorija	23 %	
Iepriekš lietoti ART atbilstoši grupai		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
	24. nedēļa	48. nedēļa
Atbildes rādītāji		
Sasniegts ≥1 log ₁₀ HIV RNS samazinājums, salīdzinot ar sākuma rādītāju, vai <400 kopijas/ml	91 %	85 %
Sasniegts HIV RNS <50 kopijas/ml	43 %	53 %
Vidējais CD4 šūnu skaita (%) palielinājums, salīdzinot ar rādītājiem sākumā	500 šūnas/mm ³ (7,5 %)	492 šūnas/mm ³ (7,8 %)
Virusoloģiskā neveiksme		
	24. nedēļa	48. nedēļa
Pacienti, kuriem nav atbildes reakcija	0	0
Pacienti, kuriem novēroja rikošetu	0	4
Pacientu skaits ar pieejamo genotipu*	0	2

*Vienam pacientam bija mutācija 155. pozīcijā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pierādīts, ka veseliem brīvprātīgajiem, lietojot raltegravīra reizes devas iekšķīgi tukšā dūšā, raltegravīrs uzsūcas strauji, pēc devas lietošanas tukšā dūšā t_{max} ir aptuveni 3 stundas. Raltegravīra AUC un C_{max} devu robežās no 100 mg līdz 1600 mg pieaug proporcionāli devai. Raltegravīra C_{12st} devu robežās no 100 līdz 800 mg pieaug proporcionāli devai, un nedaudz mazāk kā proporcionāli devai tas pieaug devu robežās no 100 līdz 1600 mg. Pacientiem devu proporcionalitāte nav noskaidrota.

Lietojot divas reizes dienā, farmakokinētiskā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta strauji, aptuveni 2 dienu laikā. Gandrīz nenovēro AUC un C_{max} akumulāciju, un novēro tikai nelielu C_{12st} akumulāciju. Raltegravīra absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Raltegravīru var ordinēt neatkarīgi no ēdienreizēm. Neatkarīgi no ēdienreizēm raltegravīrs tika ordinēts HIV pozitīviem pacientiem pivotālos drošuma un efektivitātes pētījumos. Vairākkārtēju raltegravīra devu lietošana pēc taukiem vidēji bagātīgas maltītes raltegravīra AUC klīniski nozīmīgā pakāpē neietekmēja, palielinoties par aptuveni 13 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Raltegravīra C_{12st} bija par 66 % augstāks un C_{max} bija 5 % augstāks pēc taukiem vidēji bagātīgas maltītes, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Raltegravīra lietošana pēc taukiem bagātīgas maltītes palielināja AUC un C_{max} aptuveni 2 reizes un palielināja C_{12st} 4,1 reizi. Raltegravīra lietošana pēc zema tauku satura maltītes pazemināja AUC un C_{max} attiecīgi par 46 % un 52 %; C_{12st} nozīmīgi neizmainījās. Šķiet, ka pārtikas produkti, atkarībā no maltītes veida, maina farmakokinētiskās īpašības.

Kopumā raltegravīram tika novērota liela farmakokinētisko īpašību mainība. BENCHMRK 1 un 2 novērotajam C_{12st} izmaiņu koeficients (CV) pacientu starpā = 212 % un CV vienam pacientam = 122 %. Mainīguma iemesli var būt lietošana kopā ar pārtiku un vienlaikus lietotās zāles.

Izkliede

Aptuveni 83 % raltegravīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām koncentrācijā no 2 līdz 10 μM . Raltegravīrs viegli šķērsoja placentas barjeru žurkām, bet nosakāmā daudzumā neiekļuva smadzenēs.

Divos pētījumos ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuri saņēma raltegravīru 400 mg divas reizes dienā, raltegravīru varēja viegli konstatēt cerebrospinālajā šķidrumā. Pirmajā pētījumā (n=18) mediānā koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā bija 5,8 % (robežās no 1 līdz 53,5 %) no attiecīgās koncentrācijas plazmā. Otrajā pētījumā (n=16) mediānā koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā bija 3 % (robežās no 1 līdz 61 %) no attiecīgās koncentrācijas plazmā. Šīs mediānās koncentrācijas ir aptuveni 3 līdz 6 reizes zemākas par raltegravīra nesaistītās frakcijas koncentrāciju plazmā.

Biotransformācija un eliminācija

Šķietamais raltegravīra eliminācijas pusperiods ir aptuveni 9 stundas, ar saīsinātu α -fāzes eliminācijas pusperiodu (~1 stunda), kas vairāk attiecas uz AUC. Pēc radioaktīvi iezīmētas raltegravīra devas ievadīšanas attiecīgi aptuveni 51 un 32 % devas izdalījās izkārnījumos un urīnā. Preklīniskajos modeļos izkārnījumos konstatēja tikai raltegravīru, kura lielākā daļa, visticamāk, hidrolīzes ceļā tiks atvasināta no raltegravīra glikuronīda, kas izdalās žultī. Divas sastāvdaļas, raltegravīrs un raltegravīra glikuronīds, tika konstatēti urīnā, un to daudzums attiecīgi bija aptuveni 9 un 23 % no devas. Lielākais cirkulējošais daudzums bija raltegravīrs, un tas bija aptuveni 70 % no kopējās radioaktivitātes; atlikušais radioaktīvi iezīmētais daudzums plazmā bija raltegravīra glikuronīds. Pētījumi, kuros izmantoja izoformu selektīvos ķīmiskos inhibitorus un cDNS ekspresētās UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT), liecināja, ka UGT1A1 ir galvenais enzīms, kas atbild par raltegravīra glikuronīda veidošanos. Tādējādi, dati liecina, ka galvenais raltegravīra klīrensa mehānisms cilvēkiem ir UGT1A1-mediētā glikuronizācija.

UGT1A1 polimorfisms

Salīdzinot 30 pacientus ar *28/*28 genotipu ar 27 pacientiem ar plaši sastopamo genotipu, ģeometriski vidējie (90% TI) AUC rādītāji bija 1,41 (0,96; 2,09) un ģeometriski vidējie C_{12st} rādītāji bija 1,91 (1,43; 2,55). Ģenētiskā polimorfisma dēļ cilvēkam ar samazinātu UGT1A1 darbību nav jāpielāgo deva.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Zāļu formas salīdzinošajā pētījumā veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem noskaidrots, ka košļājamām tabletēm un granulām iekšķīgas suspensijas pagatavošanai ir augstāka perorālā biopieejamība kā 400 mg tabletēm. Šajā pētījumā košļājamo tablešu lietošana pēc taukiem bagātīgas maltītes izraisīja AUC samazināšanos vidēji par 6 %, C_{max} samazināšanos par 62 % un C_{12st} palielināšanos par 188 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Košļājamo tablešu lietošana pēc taukiem bagātīgas maltītes raltegravīra farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmēja un košļājamās tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Ēdiena ietekme uz granulām iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai netika pētīta.

8. tabulā norādīti 400 mg tablešu, košļājamo tablešu un granulu iekšķīgai suspensijai farmakokinētiskie rādītāji, pēc ķermeņa masas.

8. tabula**Raltegravīra farmakokinētiskie rādītāji IMPAACT P1066 pēc 4.2. apakšpunktā minēto devu lietošanas**

Ķermeņa masa	Zāļu forma	Devas	N*	Ģeometriskais vidējais (%CV [†]) AUC _{0-12st} (µM/st)	Ģeometriskais vidējais (%CV [†]) C _{12st} (nM)
≥ 25 kg	Apvalkota tablete	400 mg divas reizes dienā	18	14.1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Košļājamās tabletes	Ķermeņa masai pielāgota dozēšana, skat. Tablešu dozēšana košļājamai tabletei	9	22.1 (36 %)	113 (80 %)
11 līdz mazāk kā 25 kg	Košļājamās tabletes	Ķermeņa masai pielāgota dozēšana, skat. Tablešu dozēšana košļājamai tabletei	13	18.6 (68 %)	82 (123 %)
3 līdz mazāk kā 20 kg	Iekšķīgi lietojama suspensija	Ķermeņa masai pielāgota dozēšana, skat. Granulām iekšķīgi lietojamai suspensijai	19	24.5 (43 %)	113 (69 %)
* Pacientu skaits ar intensīviem farmakokinētiskās (FK) rezultātiem pie pēdējās ieteicamās devas.					
† Ģeometriskais variācijas koeficients.					

Jaundzimušie, kas bijuši pakļauti HIV-1 iedarbībai

IMPAACT P1110 ir 1. fāzes pētījums raltegravīra granulu suspensijas pagatavošanai (GFS) lietošanas drošuma un farmakokinētikas novērtēšanai standarta aprūpes apstākļos PMTCT iznēsātiem, HIV 1 iedarbībai pakļautiem jaundzimušajiem. 1. grupa (N=16, raltegravīra iedarbībai dzemdē pakļauti 10 un nepakļauti 6) saņēma divas atsevišķas raltegravīra GFS devas (48 stundas un 7 – 10 dienas pēc dzimšanas); 2. grupa (N=26, visi raltegravīra iedarbībai dzemdē nepakļauti) saņēma raltegravīru GFS 6 nedēļas: 1,5 mg/kg reizi dienā, sākot 48 stundu laikā pēc dzimšanas, līdz 1. nedēļai; 3 mg/kg divreiz dienā no 2. līdz 4. nedēļai un 6 mg/kg divreiz dienā 5. un 6. nedēļā.

9. tabulā parādīti farmakokinētiskie raksturlielumi 2. grupas jaundzimušajiem dzimšanas brīdī un 2 nedēļu vecumā. Raltegravīra eliminācija *in vivo* cilvēkam galvenokārt notiek UGT1A1 mediētā glikuronizācijas ceļā. UGT1A1 katalītiskā aktivitāte tūlīt pēc dzimšanas ir minimāla, un tā nobriest pēc piedzimšanas. Ieteiktajā devā jaundzimušajiem līdz 4 nedēļu vecumam ir ņemta vērā strauji pieaugošā UGT1A1 aktivitāte un zāļu klīrenss laika posmā no piedzimšanas līdz 4 nedēļu vecumam.

9. tabula. Raltegravīra farmakokinētiskie raksturlielumi IMPAACT P1110 pēc granulu suspensijas pagatavošanai lietošanas vecumam un masai atbilstošās devās

Vecums (stundas/ dienas) FK paraugu ņemšanas laikā	Deva (skatīt 2. tabulu)	N*	Ģeometriskā vidējā vērtība (%CV [†]) AUC (mg*h/l)	Ģeometriskā vidējā vērtība (% CV [†]) C _{zem.} (ng/ml)
Dzimšana – 48 stundas	1,5 mg/kg vienreiz dienā	25	38,2 (38,4 %)‡	947,9 (64,2 %) ‡
15 līdz 18 dienas	3,0 mg/kg divreiz dienā	23	14,3 (43,3 %) §	558 (83,7 %) §

*Pacientu skaits ar intensīviem farmakokinētikas (FK) rezultātiem pacientiem pēdējā ieteicamās devas lietošanas reizē.
[†]Ģeometriskais variācijas koeficients.
[‡]AUC_{0-24 h} (N = 24); C_{24 h}
[§]AUC_{0-12 h}; C_{12 h}

Gados vecāki pacienti

Raltegravīra farmakokinētiskajās īpašībās klīniski nozīmīgas izmaiņas veselām personām un pacientiem ar HIV-1 infekciju pētītajās vecuma grupās (no 19 līdz 84 gadu vecumam, ar dažiem indivīdiem vecākiem par 65 gadiem) atkarībā no vecuma nenovēroja.

Dzimums, rase un KMI

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības starp dzimumiem, rasēm un atkarībā no ķermeņa masas indeksa (KMI).

Nieru darbības traucējumi

Eliminējoties neizmainītu zāļu nieru klīrens ir nenozīmīgs. Klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības pieaugušiem pacientiem ar smagu nieru mazspēju un veseliem indivīdiem nenovēroja (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā nav zināms raltegravīra daudzums, ko var izvadīt ar dialīzi, jāizvairās to lietot pirms dialīzes veikšanas.

Aknu darbības traucējumi

Raltegravīrs galvenokārt izdalās glikuronizācijas ceļā aknās. Klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības pieaugušiem pacientiem ar mērenu aknu mazspēju un veseliem indivīdiem nenovēroja. Nav pētīta raltegravīra farmakokinētika pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tika veikti neklīniskie toksikoloģijas pētījumi, ieskaitot farmakoloģiskā drošuma, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, attīstības un juvenīlās toksicitātes standartpētījumi, pelēm, žurkām, suņiem un trušiem ar raltegravīra devām. Ekspozīcijas iedarbības līmenis pārsniedza klīniskās ekspozīcijas līmeni, bet novērotie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Mutagenitāte

Netika konstatēta mutagenitāte vai genotoksicitāte mikrobu mutāģenēzes (*Ames*) testā *in vitro*, DNS bojājuma sārmainās skalošanas testā *in vitro*, un hromosomu aberācijas pētījumos *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogenitāte

Raltegravīra kancerogenitātes pētījumā ar pelēm nekādu kancerogēno ietekmi nenovēroja. Lietojot augstākās devas, 400 mg/kg/dienā mātītēm un 250 mg/kg/dienā tēviņiem, sistēmiskā ekspozīcijas bija līdzīga tai, ko novēroja, lietojot klīnisko devu 400 mg divreiz dienā. Lietojot 300 un 600 mg/kg/dienā žurku mātītēm un 300 mg/kg/dienā tēviņiem, tika konstatēti deguna un rīkles audzēji (plakanšūnu

karcinomas). Šādi audzēji varēja rasties lokālas zāļu uzkrāšanās un/vai aspirācijas uz deguna/rīkles gļotādas, ievadot zāles caur mākslīgās barošanas zondi, un sekojoša hronisku kairinājuma un iekaisuma rezultātā; iespējams, ka audzēju saistība ar zāļu klīnisko lietošanu ir ierobežota. Lietojot devas, pie kurām nekādu nevēlamu ietekmi nenovēroja – *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), sistēmiskā iedarbība bija līdzīga tai, ko novēroja, lietojot klīnisko devu 400 mg divreiz dienā. Dati, kurus ieguva genotoksicitātes standartpētījumos, lai novērtētu mutagenitāti un klastogenitāti, bija negatīvi.

Attīstības toksicitāte

Raltegravīrs nebija teratogēns attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem. Tika novērots ribu skaita pieaugums, normāla attīstības procesa izmaiņas, nelielam skaitam žurku embriju, ja žurku mātītēm ievadītā raltegravīra deva aptuveni 4,4 reizes, pamatojoties uz $AUC_{0-24\text{ st}}$, pārsniedza 400 mg devas divas reizes dienā iedarbību cilvēkam. Netika novērota ietekme uz attīstību, ievadot devas, kas 3,4 reizes, pamatojoties uz $AUC_{0-24\text{ st}}$, pārsniedza 400 mg devas divas reizes dienā iedarbību cilvēkam. Trušiem šādi simptomi netika novēroti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

- Hidroksipropilceluloze
- Sukraloze
- Mannīts (E 421)
- Monoamonija glicirizināts
- Sorbīts (E 420)
- Fruktoze
- Banānu aromatizētājs
- Saharoze
- A tipa Krosprovidons
- Magnija stearāts
- Hipromeloze 2910/6cP
- Makrogols/PEG 400
- Etilceluloze 20 cP
- Amonija hidroksīds
- Vidējas virknes triglicerīdi
- Oleīnskābe
- Mikrokristāliskā celuloze
- Karmelozes nātrijs sāls

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi neatvērtai paciņai.

Pēc izšķīdināšanas: 30 minūtes, ja uzglabāts pie vai zem 30 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas, skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PET/alumīnija/LZBPE paciņas.

Vienā kastītē ir 60 paciņas, divas 1 ml, divas 3 ml un divas 10 ml dozēšanas šļirces perorālai ievadīšanai un divi trauciņi zāļu pagatavošanai.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citām darbībām

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina saskaņā ar normatīvo aktu prasībām.

Katra vienas devas paciņa satur 100 mg raltegravīra, kas ir jāizšķīdina 10 ml ūdens, iegūstot galīgo koncentrāciju 10 mg/ml.

Pēc nepieciešamā tilpuma ievadīšanas sajaukšanas trauciņā atlikušo suspensiju nedrīkst lietot vēlāk, tā ir jāiznīcina.

Vecāki un/vai aprūpētāji jāinstruē izlasīt lietošanas instrukcijas bukletu pirms ISENTRESS granulu iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanas un lietošanas pediatriskajiem pacientiem.

Zāļu deva jālieto iekšķīgi 30 minūšu laikā pēc sajaukšanas brīža.

Pilnīgu informāciju par suspensijas sagatavošanu un lietošanu var atrast lietošanas instrukcijas bukletā, kas ir ievietots kastītē.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/436/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 20. decembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 14. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunktu).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte 400 mg apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 400 mg apvalkotās tabletes
raltegravir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 400 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. **Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes
Daudzdevu iepakojums: 180 (3 pudelītes pa 60) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nemainiet šīs zāles savstarpēji ar citiem Isentress stiprumiem vai zāļu formām, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 60)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ISENTRESS 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudelīte ISENTRESS 400 mg apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 400 mg apvalkotās tabletes
raltegravir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 400 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. **Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nemainiet šīs zāles savstarpēji ar citiem Isentress stiprumiem vai zāļu formām, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLESVAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

MSD

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte 600 mg apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 600 mg apvalkotās tabletes
raltegravir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 600 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. **Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes
Daudzdevu iepakojums: 180 (3 pudelītes pa 60) apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Divas tabletes vienu reizi dienā

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nemainiet šīs zāles savstarpēji ar citiem Isentress stiprumiem vai zāļu formām, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007 180 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 60)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ISENTRESS 600 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudelīte ISENTRESS 600 mg apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 600 mg apvalkotās tabletes
raltegravir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 600 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. **Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Divas tabletes vienu reizi dienā

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nemainiet šīs zāles savstarpēji ar citiem Isentress stiprumiem vai zāļu formām, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLESVAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

MSD

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte 100 mg košļājamām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 100 mg košļājamās tabletes
raltegravir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 100 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur fruktozi, sorbītu, saharozi un aspartāmu. **Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 košļājamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nemainiet šīs zāles savstarpēji ar citiem Isentress stiprumiem vai zāļu formām, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/436/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ISENTRESS 100 mg košļājamās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudelīte ISENTRESS 100 mg košļājamām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 100 mg košļājamās tabletes
raltegravir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 100 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur fruktozi, E 420, saharozi un E 951. **Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 košļājamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nemainiet šīs zāles savstarpēji ar citiem Isentress stiprumiem vai zāļu formām, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLESVAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

MSD

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/07/436/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte 25 mg košļājamām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 25 mg košļājamās tabletes
raltegravir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 25 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur fruktozi, sorbītu, saharozi un aspartāmu. **Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 košļājamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nemainiet šīs zāles savstarpēji ar citiem Isentress stiprumiem vai zāļu formām, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/07/436/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ISENTRESS 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudelīte ISENTRESS 25 mg košļājamām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 25 mg košļājamās tabletes
raltegravir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 25 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur fruktozi, E 420, saharozi un E 951. **Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 košļājamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nemainiet šīs zāles savstarpēji ar citiem Isentress stiprumiem vai zāļu formām, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLESVAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

MSD

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/07/436/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kārbiņa ISENTRESS 100 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 100 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
raltegravir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 100 mg raltegravīra (kālija sāls veidā). Pēc pagatavošanas iekšķīgi lietojamās suspensijas koncentrācija ir 10 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur fruktozi, sorbītu un saharozi. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 paciņas, divas 1 ml, divas 3 ml un divas 10 ml dozēšanas šļircēs perorālai ievadīšanai un 2 trauciņi zāļu pagatavošanai.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un bukletu.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nemainiet šīs zāles savstarpēji ar citiem Isentress stiprumiem vai zāļu formām, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/07/436/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ISENTRESS 100 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ NELIELA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**ISENTRESS 100 mg granulu iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai vienas devas paciņa
- folijas paciņa**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ISENTRESS 100 mg granulas
raltegravir
Iekšķīgai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Isentress 400 mg apvalkotās tabletes raltegravir

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
Ja Jūsu bērns lieto Isentress, lūdzu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju kopā ar bērnu.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Isentress un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Isentress lietošanas
3. Kā lietot Isentress
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Isentress
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Isentress un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Isentress

Isentress satur aktīvo vielu raltegravīru. Isentress ir pretvīrusu zāles, kas iedarbojas pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV). Šis vīruss izraisa iegūto imūndeficīta sindromu (AIDS).

Kā Isentress iedarbojas

Vīruss ražo enzīmu, ko sauc par HIV integrāzi. Tā palīdz vīrusam vairoties organisma šūnās. Isentress aptur šī enzīma darbību. Ja to lieto kopā ar citām zālēm, Isentress var samazināt HIV daudzumu Jūsu asinīs (ko sauc par "vīrusu slodzi") un palielināt Jūsu CD4 šūnu skaitu (baltie asinsķermenīši, kam ir svarīga loma imūnsistēmas veselības saglabāšanā un cīņā ar infekcijām). HIV daudzuma samazināšana asinīs var uzlabot Jūsu imūnsistēmas funkcionēšanu. Tas nozīmē, ka Jūsu organisms var labāk cīnīties ar infekciju.

Kad jālieto Isentress

Isentress lieto cilvēkiem, kuri inficēti ar HIV. Ārsts Jums ir izrakstījis Isentress, lai palīdzētu kontrolēt Jūsu HIV infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Isentress lietošanas

Nelietojiet Isentress šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret raltegravīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms lietot Isentress, pārrunājiet to ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Atcerieties, ka Isentress nevar izārstēt HIV infekciju. Tas nozīmē, ka Jūs joprojām varat iegūt infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV. Jums regulāri jāapmeklē ārsts laikā, kad lietojat šīs zāles.

Garīgās veselības problēmas

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir depresija vai psihiskas slimības anamnēzē. Dažiem pacientiem, lietojot šīs zāles, ir ziņots par depresiju, ieskaitot pašnāvnieciskas domas un izturēšanos, īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē.

Kaulu problēmas

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Aknu problēmas

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir bijušas aknu problēmas, tai skaitā B vai C hepatīts. Pirms ārsts izlems, vai Jūs varat lietot šīs zāles, ārsts novērtēs, cik smaga ir Jūsu aknu slimība.

Infekcijas

Nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas simptomus, tādus kā drudzis un/vai slikta pašsajūta. Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistisku infekciju slimības vēsturē, drīz pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas var parādīties bijušās infekcijas pazīmes un simptomi. Tiek uzskatīts, ka šos simptomus izraisa organisma atbildes reakcija, kas ir uzlabojusies, un dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas varēja noritēt bez redzamiem simptomiem.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Problēmas ar muskuļiem

Nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums parādās neskaidras izcelsmes muskuļu sāpes, jutīgums vai nespēks.

Ādas problēmas

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas izsitumi. Dažiem pacientiem, kuri lietoja šīs zāles, ziņots par smagām un dzīvībai bīstamām ādas reakcijām un alerģiskām reakcijām.

Citas zāles un Isentress

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Isentress var būt mijiedarbība ar citām zālēm.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot:

- antacīdus (līdzekļus, kas darbojas pret kuņģa skābi vai neitralizē to, lai mazinātu gremošanas traucējumus un grēmas). Nav ieteicams Isentress lietot kopā ar dažiem antacīdiem (tiem, kas satur alumīniju un/vai magniju). Jautājiet savam ārstam ieteikt citus antacīdus, kurus Jūs varētu lietot;
- dzelzs sāļus (dzelzs deficīta vai anēmijas ārstēšanai un profilaksei). Jums ir jānogaida vismaz divas stundas starp dzelzs sāļu un Isentress lietošanu, jo šīs zāles var mazināt Isentress efektivitāti;

- rifampicīnu (zāles, ko lieto dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai), jo tās var samazināt Jūsu ISENTRESS līmeni. Jūsu ārsts var apsvērt iespēju palielināt Jūsu ISENTRESS devu gadījumā, ja Jūs lietojat rifampicīnu.

Isentress kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3. punktu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.
- Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Neapkalpoiet mehānismus, nevadiet transportlīdzekli un nebrauciet ar velosipēdu, ja pēc šo zāļu lietošanas jūtaties apreibis.

Isentress satur laktozi

Šīs zāles satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Isentress satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Isentress

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā Jums norādījis ārsts, farmaceits vai medmāsa. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Isentress jālieto kopā ar citām zālēm HIV ārstēšanai.

Cik daudz jālieto

Pieaugušie

Ieteicamā deva ir 1 tablete (400 mg) iekšķīgi divas reizes dienā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ieteicamā Isentress deva ir 400 mg iekšķīgi divas reizes dienā pusaudžiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 25 kg.

Nesakošļājiet, nesmalciniet vai nesadaliet tabletes, jo tas var izmainīt zāļu līmeni organismā. Šīs zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm vai dzēriena.

Isentress ir pieejams arī 600 mg tablešu veidā, košļājamo tablešu veidā un granulās iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Nemainiet savstarpēji 400 mg tabletes, 600 mg tabletes, košļājamās tabletes vai granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

Ja esat lietojis Isentress vairāk nekā noteikts

Nelietojiet vairāk tablešu, kā ieteicis ārsts. Informējiet ārstu, ja esat lietojis par daudz tablešu.

Ja esat aizmirsis lietot Isentress

- Ja esat aizmirsis iedzert tableti, iedzeriet to nekavējoties, tiklīdz atceraties.

- Tomēr, ja laiks nākamajai devai, vienkārši izlaidiet aizmirsto devu un lietošanu turpiniet pēc parastās shēmas.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Isentress

Ir svarīgi, lai Jūs lietu Isentress tieši tā, kā norādījis ārsts. Nemainiet zāļu devu un nepārtrauciet to lietošanu vispirms nekonsultējoties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, jo:

- ir ļoti svarīgi lietot visas nozīmētās HIV zāles, un darīt to atbilstošajā diennakts laikā. Tas var palīdzēt zālēm labāk iedarboties. Tas arī samazina iespēju, ka zāles vairs nespēs cīnīties ar HIV (to sauc arī par "zāļu rezistenci").
- ja atlicis maz Isentress tablešu, dodieties pie ārsta vai uz aptieku. Ir ļoti būtiski, ka Jūs nepaliekat bez zālēm, pat īsu laika periodu. Arī īsā zāļu pārtraukšanas periodā vīrusa daudzums asinīs var pieaugt. Tas varētu nozīmēt, ka HIV vīrusam attīstīsies rezistence pret Isentress, un to būs grūtāk ārstēt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības – tās novēro retāk (var skart 1 no 100 cilvēkiem)

Nekavējoties informējiet ārstu, ja novērojat jebko no zemāk uzskaitītā:

- herpes infekcija, tai skaitā jostas roze;
- anēmija, tai skaitā sakarā ar mazu dzelzs daudzumu organismā;
- infekcijas vai iekaisuma pazīmes un simptomi;
- psihiski traucējumi;
- pašnāvības nodoms vai mēģinājums;
- kuņģa iekaisums;
- aknu iekaisums;
- aknu mazspēja;
- alerģiski izsitumi;
- noteikti nieru darbības traucējumi;
- zāļu lietošana daudzumā, kas lielāks par ieteikto.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir jebkas no iepriekš minētā.

Bieži (zemāk uzskaitītais var skart 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi, murgaini sapņi, nakts murgi, patoloģiska uzvedība, dziļu skumju un mazvērtības sajūta;
- reibonis, galvassāpes;
- sajūta, ka esat apreibis;
- vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā, caureja, pastiprināta gāzu veidošanās kuņģī vai zarnās, savārgums, vemšana, gremošanas traucējumi, atraugas;
- noteikti izsitumu veidi (visbiežāk, ja lieto kombinācijā ar darunavīru);
- vārgums, neparasts vārgums vai nespēks; drudzis;
- paaugstināti aknu darbības rādītāju līmeņi asinīs; patoloģisks balto asins šūnu skaits; paaugstināts tauku līmenis asinīs; paaugstināts siekalu dziedzera vai aizkuņģa dziedzera enzīma līmenis.

Retāk (zemāk uzskaitītais var skart 1 no 100 cilvēkiem):

- infekcija matu saknēs, gripa, vīrusu izraisīta ādas infekcija, infekcioza aģenta izraisīta caureja vai vemšana; augšējo elpceļu infekcijas; limfmezglu abscess;
- kārpas;

- sāpes limfmezglos; mazs balto asins šūnu, kas cīnās ar infekciju, skaits; palielināti limfmezgli kaklā, padusēs un cirkšņos;
- alerģiska reakcija;
- palielināta ēstgriba, cukura diabēts, palielināts holesterīna un tauku daudzums asinīs, augsts cukura līmenis asinīs; pastiprinātas slāpes; izteikts ķermeņa masas zudums; augsts tauku (piemēram, holesterīna un triglicerīdu) līmenis asinīs, neparasta tauku pārsadale ķermenī;
- nervozitātes sajūta, apjukuma sajūta, nomākts garastāvoklis, mainīgs garastāvoklis; panikas lēkme;
- atmiņas zudums, sāpes plaukstā sakarā ar nerva saspiešanu, uzmanības traucējumi, ar straujām pozas maiņām saistīts reibonis, neparastas garšas sajūtas, pastiprināta miegainība, enerģijas trūkums, aizmāršība, migrēnas veida galvassāpes, sajūtu zudums, tirpšana vai nespēks rokās un/vai kājās, tirpšana, bezmiegs, muskuļu saspringuma izraisītas galvassāpes, trīce, sliktas kvalitātes miegs;
- redzes traucējumi;
- dūkšanas, šņākšanas, sīkšanas, zvanīšanas sajūtas vai citas pastāvīgi dzirdamas skaņas ausīs;
- sirdsklauves, lēna sirdsdarbība, ātri vai neregulāri sirdspuksti;
- karstuma viļņi, augsts asinsspiediens;
- griezīga, ķērcoša vai nedabiska balss, deguna asiņošana, aizlikts deguns;
- sāpes vēdera augšdaļā, diskomforta sajūta taisnās zarnas apvidū, aizcietējums, sausa mute, grēmas, sāpes rīšanas laikā, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas iekaisums vai čūla, asiņošana no anālās atveres, diskomforta sajūta kuņģī; smaganu iekaisums; pietūkusi apsārtusi mēle;
- tauku uzkrāšanās aknās;
- pinnes, netipiska matu izkrišana vai mati paliek plānāki, ādas apsārtums, neparasta tauku pārsadale ķermenī, kas var ietvert tauku zudumu no kājām, rokām un sejas un tauku palielināšanos vēdera apvidū; pastiprināta svīšana, svīšana naktī, ādas sabiezēšana un nieze sakarā ar atkārtotu kasīšanu, ādas bojājumi, sausa āda;
- sāpes locītavās, locītavu slimība ar sāpēm, muguras sāpes, sāpes kaulos/muskuļos, muskuļu sāpīgums vai vājums, sāpes kaklā, sāpes rokās vai kājās, cīpslu iekaisums; minerālvielu daudzuma samazināšanās kaulos;
- nierakmeņi, urinēšana naktī, nieru cista;
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzera palielināšanās vīriešiem, menopauzes pazīmes;
- diskomforta sajūta krūtīs, drebuļi, sejas pietūkums, nervozitātes sajūta, vispārēja sliktā pašsajūta; veidojumi uz kakla; roku, potīšu vai pēdu pietūkums, sāpes;
- samazināts balto asins šūnu skaits, samazināts trombocītu skaits asinīs (asins šūnas, kuras palīdz sarecēt asinīm), asins analīžu rezultāti norāda par nieru darbības samazināšanos, paaugstināts cukura līmenis asinīs, paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis asinīs; cukurs urīnā, sarkanās asins šūnas urīnā, ķermeņa masas palielināšanās, vidukļa apkārtmēra palielināšanās; samazināts proteīna (albumīna) daudzums asinīs; pagarināts asins recēšanas laiks.

Papildus blakusparādības bērniem un pusaudžiem:

- hiperaktivitāte.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Isentress

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē ar mitruma uzsūcēju (desikantu), lai pasargātu no mitruma. Nenorijiet mitrumu uzsūcošo vielu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Isentress satur

Aktīvā viela ir raltegravīrs. Katra apvalkotā tablete satur 400 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

Citas sastāvdaļas ir: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts, hipromeloze 2208, poloksamērs 407, nātrija stearilfumarāts un magnija stearāts. Papildus tabletes apvalks satur šādas palīgvielas: polivinilspirtu, titāna dioksīdu, polietilēnglikolu 3350, talku, sarkano dzelzs oksīdu un melno dzelzs oksīdu.

Isentress ārējais izskats un iepakojums

400 mg apvalkotā tablete ir ovāla, rozā, ar marķējumu "227" vienā pusē.

Ir pieejami divu veidu apvalkoto tablešu iepakojumi: iepakojumi ar 1 pudelīti ar 60 tabletēm un daudzdevu iepakojumi ar 3 pudelītēm pa 60 tabletēm katrā. Pudelītē ir mitruma uzsūcējs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +361 888 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

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@msd.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

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: + 4021 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: <{MM/GGGG}><{GGGG. gada mēnesis}>.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Isentress 600 mg apvalkotās tabletes raltegravir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju. Ja Jūsu bērns lieto Isentress, lūdzu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju kopā ar bērnu.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Isentress un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Isentress lietošanas
3. Kā lietot Isentress
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Isentress
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Isentress un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Isentress

Isentress satur aktīvo vielu raltegravīru. Isentress ir pretvīrusu zāles, kas iedarbojas pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV). Šis vīruss izraisa iegūto imūndeficīta sindromu (AIDS).

Kā Isentress iedarbojas

Vīruss ražo enzīmu, ko sauc par HIV integrāzi. Tā palīdz vīrusam vairoties organisma šūnās. Isentress aptur šī enzīma darbību. Ja to lieto kopā ar citām zālēm, Isentress var samazināt HIV daudzumu Jūsu asinīs (ko sauc par "vīrusu slodzi") un palielināt Jūsu CD4 šūnu skaitu (baltie asinsķermenīši, kam ir svarīga loma imūnsistēmas veselības saglabāšanā un cīņā ar infekcijām). HIV daudzuma samazināšana asinīs var uzlabot Jūsu imūnsistēmas funkcionēšanu. Tas nozīmē, ka Jūsu organisms var labāk cīnīties ar infekciju.

Kad jālieto Isentress

Isentress 600 mg apvalkotās tabletes lieto pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, kuri inficēti ar HIV. Ārsts Jums ir izrakstījis Isentress, lai palīdzētu kontrolēt Jūsu HIV infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Isentress lietošanas

Nelietojiet Isentress šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret raltegravīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Isentress lietošanas, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Atcerieties, ka Isentress nevar izārstēt HIV infekciju. Tas nozīmē, ka Jūs joprojām varat iegūt infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV. Jums regulāri jāapmeklē ārsts laikā, kad lietojat šīs zāles.

Garīgās veselības problēmas

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir depresija vai psihiskas slimības anamnēzē. Dažiem pacientiem, lietojot šīs zāles, ir ziņots par depresiju, ieskaitot pašnāvnieciskas domas un izturēšanos, īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē.

Kaulu problēmas

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Aknu problēmas

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir bijušas aknu problēmas, tai skaitā B vai C hepatīts. Pirms ārsts izlems, vai Jūs varat lietot šīs zāles, ārsts novērtēs, cik smaga ir Jūsu aknu slimība.

Infekcijas

Nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas simptomus, tādus kā drudzis un/vai slikta pašsajūta. Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistisku infekciju slimības vēsturē, drīz pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas var parādīties bijušās infekcijas pazīmes un simptomi. Tiek uzskatīts, ka šos simptomus izraisa organisma atbildes reakcija, kas ir uzlabojusies, un dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas varēja noritēt bez redzamiem simptomiem.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Problēmas ar muskuļiem

Nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums parādās neskaidras izcelsmes muskuļu sāpes, jutīgums vai nespēks.

Ādas problēmas

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas izsitumi. Dažiem pacientiem, kuri lietoja šīs zāles, ziņots par smagām un dzīvībai bīstamām ādas reakcijām un alerģiskām reakcijām.

Citas zāles un Isentress

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Isentress var būt mijiedarbība ar citām zālēm. Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot:

- antacīdus (līdzekļus, kas darbojas pret kuņģa skābi vai neitralizē to, lai mazinātu gremošanas traucējumus un grēmas);
- dzelzs sāļus (dzelzs deficīta vai anēmijas ārstēšanai un profilaksei). Jums ir jānogaida vismaz divas stundas starp dzelzs sāļu un Isentress lietošanu, jo šīs zāles var mazināt Isentress efektivitāti;
- atazanavīru (pretretrovīrusu zāles);
- rifampicīnu (zāles, ko lieto dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- tipranavīru/ritonavīru (pretretrovīrusu zāles).

Glabājiet visu zāļu sarakstu, lai uzrādītu ārstam un farmaceitam.

- Jūs varat lūgt ārstam vai farmaceitam zāļu, kas mijiedarbojas ar Isentress, sarakstu.
- Nesāciet lietot jaunas zāles, vispirms neizstāstot ārstam. Jūsu ārsts varēs izstāstīt, vai būs droši lietot Isentress ar citām zālēm.

Isentress kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3. punktu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Isentress 1200 mg (divas 600 mg tabletes reizi dienā) neiesaka lietot grūtniecības laikā, jo nav veikti pētījumi grūtniecēm.
- Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.
- Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Neapkalpojiet mehānismus, nevadiet transportlīdzekli un nebrauciet ar velosipēdu, ja pēc šo zāļu lietošanas jūtaties apreibis.

Isentress satur laktozi

Šīs zāles satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Isentress satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Isentress

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā Jums norādījis ārsts, farmaceits vai medmāsa. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Isentress jālieto kopā ar citām zālēm HIV ārstēšanai.

Cik daudz jālieto

Pieaugušie, bērni un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg

Ieteicamā Isentress deva ir 1200 mg, ko lieto reizi dienā kā divas 600 mg tabletes.

Nesakošļājiet, nesmalciniet vai nesadaliet, jo tas var izmainīt zāļu līmeni organismā. Šīs zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm vai dzēriena.

Isentress ir pieejams arī 400 mg tablešu veidā, košļājamo tablešu veidā un granulās iekšķīgi lietojamai suspensijai. Nemainiet savtarpēji 600 mg tabletes, 400 mg tabletes, košļājamās tabletes un granulas iekšķīgai suspensijai pirms esat konsultējies ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat lietojis Isentress vairāk nekā noteikts

Nelietojiet vairāk tablešu, kā ieteicis ārsts. Informējiet ārstu, ja esat lietojis par daudz tablešu.

Ja esat aizmirsis lietot Isentress

- Ja esat aizmirsis iedzert tableti, iedzeriet to nekavējoties, tiklīdz atceraties.

- Tomēr, ja laiks nākamajai devai, vienkārši izlaidiet aizmirsto devu un lietošanu turpiniet pēc parastās shēmas.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Isentress

Ir svarīgi, lai Jūs lietu Isentress tieši tā, kā norādījis ārsts. Nemainiet zāļu devu un nepārtrauciet to lietošanu vispirms nekonsultējoties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nepārtrauciet zāļu lietošanu, jo:

- ir ļoti svarīgi lietot visas nozīmētās HIV zāles, un darīt to atbilstošajā diennakts laikā. Tas var palīdzēt zālēm labāk iedarboties. Tas arī samazina iespēju, ka zāles vairs nespēs cīnīties ar HIV (to sauc arī par "zāļu rezistenci")
- ja atlicis maz Isentress tablešu, dodieties pie ārsta vai uz aptieku. Ir ļoti būtiski, ka Jūs nepalikat bez zālēm, pat īsu laika periodu. Arī īsā zāļu pārtraukšanas periodā vīrusa daudzums asinīs var pieaugt. Tas varētu nozīmēt, ka HIV vīrusam attīstīsies rezistence pret Isentress, un to būs grūtāk ārstēt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības – tās novēro retāk (var skart 1 no 100 cilvēkiem)

Nekavējoties informējiet ārstu, ja novērojat jebko no zemāk uzskaitītā:

- herpes infekcija, tai skaitā jostas roze;
- anēmija, tai skaitā sakarā ar mazu dzelzs daudzumu organismā;
- infekcijas vai iekaisuma pazīmes un simptomi;
- psihiski traucējumi;
- pašnāvības nodoms vai mēģinājums;
- kuņģa iekaisums;
- aknu iekaisums;
- aknu mazspēja;
- alerģiski izsitumi;
- noteikti nieru darbības traucējumi;
- zāļu lietošana daudzumā, kas lielāks par ieteikto.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir jebkas no iepriekš minētā.

Bieži (zemāk uzskaitītais var skart 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi, murgaini sapņi, nakts murgi, patoloģiska uzvedība, dziļu skumju un mazvērtības sajūta;
- reibonis, galvassāpes;
- sajūta, ka esat apreibis;
- vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā, caureja, pastiprināta gāzu veidošanās kuņģī vai zarnās, savārgums, vemšana, gremošanas traucējumi, atraugas;
- noteikti izsitumu veidi (visbiežāk, ja lieto kombinācijā ar darunavīru);
- vārgums, neparasts vārgums vai nespēks; drudzis;
- paaugstināti aknu darbības rādītāju līmeņi asinīs; patoloģisks balto asins šūnu skaits; paaugstināts tauku līmenis asinīs; paaugstināts siekalu dziedzeru vai aizkuņģa dziedzeru enzīmu līmenis.

Retāk (zemāk uzskaitītais var skart 1 no 100 cilvēkiem):

- infekcija matu saknēs, gripa, vīrusu izraisīta ādas infekcija, infekcioza aģenta izraisīta caureja vai vemšana; augšējo elpceļu infekcijas; limfmezglu abscess;

- kārpas;
- sāpes limfmezglos; mazs balto asins šūnu, kas cīnās ar infekciju, skaits; palielināti limfmezgli kaklā, padusēs un cirkšņos;
- alerģiska reakcija;
- palielināta ēstgriba, cukura diabēts, palielināts holesterīna un tauku daudzums asinīs, augsts cukura līmenis asinīs; pastiprinātas slāpes; izteikts ķermeņa masas zudums; augsts tauku (piemēram, holesterīna un triglicerīdu) līmenis asinīs, neparasta tauku pārsadale ķermenī;
- nervozitātes sajūta, apjukuma sajūta, nomākts garastāvoklis, mainīgs garastāvoklis; panikas lēkme;
- atmiņas zudums, sāpes plaukstā sakarā ar nerva saspiešanu, uzmanības traucējumi, ar straujām pozas maiņām saistīts reibonis, neparastas garšas sajūtas, pastiprināta miegainība, enerģijas trūkums, aizmāršība, migrēnas veida galvassāpes, sajūtu zudums, tirpšana vai nespēks rokās un/vai kājās, tirpšana, bezmiegs, muskuļu saspringuma izraisītas galvassāpes, trīce, sliktas kvalitātes miegs;
- redzes traucējumi;
- dūkšanas, šņākšanas, sīkšanas, zvanīšanas sajūtas vai citas pastāvīgi dzirdamas skaņas ausīs;
- sirdsklauves, lēna sirdsdarbība, ātri vai neregulāri sirdspuksti;
- karstuma viļņi, augsts asinsspiediens;
- griezīga, ķērcoša vai nedabiska balss, deguna asiņošana, aizlikts deguns;
- sāpes vēdera augšdaļā, diskomforta sajūta taisnās zarnas apvidū, aizcietējums, sausa mute, grēmas, sāpes rīšanas laikā, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas iekaisums vai čūla, asiņošana no anālās atveres, diskomforta sajūta kuņģī; smaganu iekaisums; pietūkusi apsārtusi mēle;
- tauku uzkrāšanās aknās;
- pinnes, netipiska matu izkrišana vai mati paliek plānāki, ādas apsārtums, neparasta tauku pārsadale ķermenī, kas var ietvert tauku zudumu no kājām, rokām un sejas un tauku palielināšanos vēdera apvidū; pastiprināta svīšana, svīšana naktī, ādas sabiezēšana un nieze sakarā ar atkārtotu kasīšanu, ādas bojājumi, sausa āda;
- sāpes locītavās, locītavu slimība ar sāpēm, muguras sāpes, sāpes kaulos/muskuļos, muskuļu sāpīgums vai vājums, sāpes kaklā, sāpes rokās vai kājās, cīpslu iekaisums; minerālvielu daudzuma samazināšanās kaulos;
- nierakmeņi, urinēšana naktī, nieru cista;
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem, menopauzes pazīmes;
- diskomforta sajūta krūtīs, drebuļi, sejas pietūkums, nervozitātes sajūta, vispārēja sliktā pašsajūta; veidojumi uz kakla; roku, potīšu vai pēdu pietūkums, sāpes;
- samazināts balto asins šūnu skaits, samazināts trombocītu skaits asinīs (asins šūnas, kuras palīdz sarecēt asinīm), asins analīžu rezultāti norāda par nieru darbības samazināšanos, paaugstināts cukura līmenis asinīs, paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis asinīs; cukurs urīnā, sarkanās asins šūnas urīnā, ķermeņa masas palielināšanās, vidukļa apkārtmēra palielināšanās; samazināts proteīna (albumīna) daudzums asinīs; pagarināts asins recēšanas laiks.

Papildus blakusparādības bērniem un pusaudžiem:

- hiperaktivitāte.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Isentress

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē ar mitruma uzsūcēju (desikantu), lai pasargātu no mitruma. Nenorijiet mitrumu uzsūcošo vielu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Isentress satur

Aktīvā viela ir raltegravīrs. Katra apvalkotā tablete satur 600 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, hipromeloze 2910, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts. Papildus tabletes apvalks satur šādas palīgvielas: laktozes monohidrātu, hipromelozi 2910, titāna dioksīdu, triacetīnu, dzelteni dzelzs oksīdu un melno dzelzs oksīdu. Tablete var arī saturēt karnaubas vaska pēdas.

Isentress ārējais izskats un iepakojums

600 mg apvalkotā tablete ir ovāla, dzeltena, ar MSD logo un marķējumu "242" vienā pusē un bez uzraksta otrā pusē.

Ir pieejami divu veidu iepakojumi: iepakojumi ar 1 pudelīti ar 60 tabletēm un daudzdevu iepakojumi ar 3 pudelītēm pa 60 tabletēm katrā. Pudēlītē ir mitruma uzsūcējs.

Visi iepakojumu lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +361 888 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

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@msd.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

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: + 4021 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: <{MM/GGGG}><{GGGG. gada mēnesis}>.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Isentress 25 mg košļājamās tabletes Isentress 100 mg košļājamās tabletes raltegravir

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
Ja Jūsu bērns lieto Isentress, lūdzu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju kopā ar bērnu.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāšai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Isentress un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Isentress lietošanas
3. Kā lietot Isentress
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Isentress
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Isentress un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Isentress

Isentress satur aktīvo vielu raltegravīru. Isentress ir pretvīrusu zāles, kas iedarbojas pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV). Šis vīruss izraisa iegūto imūndeficīta sindromu (AIDS).

Kā Isentress iedarbojas

Vīruss ražo enzīmu, ko sauc par HIV integrāzi. Tā palīdz vīrusam vairoties organisma šūnās. Isentress aptur šī enzīma darbību. Ja to lieto kopā ar citām zālēm, Isentress var samazināt HIV daudzumu Jūsu asinīs (ko sauc par "vīrusu slodzi") un palielināt Jūsu CD4 šūnu skaitu (baltie asinsķermenīši, kam ir svarīga loma imūnsistēmas veselības saglabāšanā un cīņā ar infekcijām). HIV daudzuma samazināšana asinīs var uzlabot Jūsu imūnsistēmas funkcionēšanu. Tas nozīmē, ka Jūsu organisms var labāk cīnīties ar infekciju.

Kad jālieto Isentress

Isentress lieto cilvēkiem, kuri inficēti ar HIV. Ārsts Jums ir izrakstījis Isentress, lai palīdzētu kontrolēt Jūsu HIV infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Isentress lietošanas

Nelietojiet Isentress šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret raltegravīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms lietot Isentress, pārrunājiet to ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Atcerieties, ka Isentress neizārstē HIV infekciju. Tas nozīmē, ka var turpināties infekcijas vai citas ar HIV saistītās slimības. Šo zāļu lietošanas laikā Jums regulāri jāturpina iet pie ārsta.

Garīgās veselības problēmas

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir depresija vai psihiskas slimības anamnēzē. Dažiem pacientiem, lietojot šīs

zāles, ir ziņots par depresiju, ieskaitot pašnāvnieciskas domas un izturēšanos, īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē.

Kaulu problēmas

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Aknu problēmas

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir bijušas aknu problēmas, tai skaitā B vai C hepatīts. Pirms ārsts izlems, vai Jūs varat lietot šīs zāles, ārsts novērtēs, cik smaga ir Jūsu aknu slimība.

Infekcijas

Nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas simptomus, tādus kā drudzis un/vai slikta pašsajūta. Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistisku infekciju slimības vēsturē, drīz pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas var parādīties bijušās infekcijas pazīmes un simptomi. Tiek uzskatīts, ka šos simptomus izraisa organisma atbildes reakcija, kas ir uzlabojusies, un dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas varēja noritēt bez redzamiem simptomiem.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Muskuļu problēmas

Nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums parādās neskaidras izcelsmes muskuļu sāpes, jutīgums vai nespēks.

Ādas problēmas

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas izsitumi. Dažiem pacientiem, kuri lietoja šīs zāles, ziņots par smagām un dzīvībai bīstamām ādas reakcijām un alerģiskām reakcijām.

Citas zāles un Isentress

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Isentress var būt mijiedarbība ar citām zālēm.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot:

- antacīdus (līdzekļus, kas darbojas pret kuņģa skābi vai neitralizē to, lai mazinātu gremošanas traucējumus un grēmas). Nav ieteicams Isentress lietot kopā ar dažiem antacīdiem (tiem, kas satur alumīniju un/vai magniju). Jautājiet savam ārstam ieteikt citus antacīdus, kurus Jūs varētu lietot;
- dzelzs sāļus (dzelzs deficīta vai anēmijas ārstēšanai un profilaksei). Jums ir jānogaida vismaz divas stundas starp dzelzs sāļu un Isentress lietošanu, jo šīs zāles var mazināt Isentress efektivitāti;

- rifampicīnu (zāles, ko lieto dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai), jo tās var samazināt Jūsu ISENTRESS līmeni. Jūsu ārsts var apsvērt iespēju palielināt Jūsu ISENTRESS devu gadījumā, ja Jūs lietojat rifampicīnu.

Isentress kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3. punktu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Isentress košļājamās tabletes neiesaka lietot grūtniecības laikā, jo nav veikti pētījumi grūtniecēm.
- Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.
- Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Neapkalpojiet mehānismus, nevadiet transportlīdzekli un nebrauciet ar velosipēdu, ja pēc šo zāļu lietošanas jūtaties apreibis.

Isentress 25 mg košļājamā tablete

Isentress 25 mg košļājamā tablete satur fruktozi

Šīs zāles satur līdz 0,54 mg fruktozes katrā tabletē.

Fruktoze var bojāt zobus.

Isentress 25 mg košļājamā tablete satur sorbītu

Šīs zāles satur līdz 1,5 mg sorbīta (E 420) katrā tabletē.

Isentress 25 mg košļājamā tablete satur saharozi

Šīs zāles satur līdz 3,5 mg saharozes katrā 25 mg košļājamajā tabletē.

Saharoze var kaitēt zobiem.

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Isentress 25 mg košļājamā tablete satur aspartāmu

Šīs zāles satur līdz 0,47 mg aspartāma (E 951) katrā 25 mg košļājamajā tabletē, kas ir līdzvērtīgi līdz 0,05 mg fenilalanīna. Aspartāms ir fenilalanīna avots. Tas var būt kaitīgs, ja Jums ir fenilketonūrija (FKU), kas ir reta ģenētiska slimība, kuras gadījumā fenilalanīns uzkrājas, jo organisms nevar to pareizi izvadīt.

Isentress 25 mg košļājamā tablete satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Isentress 100 mg košļājamā tablete

Isentress 100 mg košļājamā tablete satur fruktozi

Šīs zāles satur līdz 1,07 mg fruktozes katrā tabletē.

Fruktoze var bojāt zobus.

Isentress 100 mg košļājamā tablete satur sorbītu

Šīs zāles satur līdz 2,9 mg sorbīta (E 420) katrā tabletē.

Isentress 100 mg košļājamā tablete satur saharozi

Šīs zāles satur līdz 7 mg saharozes katrā 100 mg košļājamajā tabletē. Saharoze var kaitēt zobiem.

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Isentress 100 mg košļājamā tablete satur aspartāmu

Šīs zāles satur līdz 0,93 mg aspartāma (E 951) katrā 100 mg košļājamajā tabletē, kas ir līdzvērtīgi līdz 0,10 mg fenilalanīna. Aspartāms ir fenilalanīna avots. Tas var būt kaitīgs, ja Jums ir fenilketonūrija (FKU), kas ir reta ģenētiska slimība, kuras gadījumā fenilalanīns uzkrājas, jo organisms nevar to pareizi izvadīt.

Isentress 100 mg košļājamā tablete satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Isentress

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā Jums ir ieteicis ārsts, farmaceits vai medmāsa. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Isentress jālieto kopā ar citām zālēm HIV ārstēšanai.

100 mg košļājamo tableti var sadalīt divās vienādās daļās. Tomēr, ja ir iespējams, jāizvairās no tablešu dalīšanas.

Cik daudz jālieto**Lietošana bērniem no 2 līdz 11 gadu vecumam**

Ārsts noteiks pareizo košļājamo tablešu devu, pamatojoties uz bērna vecumu un ķermeņa masu. Deva nedrīkst pārsniegt 300 mg divas reizes dienā. Ārsts Jums izstāstīs cik košļājamo tablešu bērnam jālieto.

Isentress ir pieejams arī 400 mg tablešu veidā, 600 mg tablešu veidā un granulās iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Nemainiet savstarpēji košļājamās tabletes, granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, 600 mg tabletes vai 400 mg tabletes, pirms esat konsultējies ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

Bērniem jāievēro noteiktie ārsta apmeklējuma laiki, jo, viņiem augot, attiecīgi jāpielāgo Isentress deva. Viņu ārsts var arī vēlēties izrakstīt 400 mg tabletes, kad viņi ir spējīgi norīt tableti.

Šīs zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm vai dzēriena.

Ja esat lietojis Isentress vairāk nekā noteikts

Nelietojiet vairāk tablešu, kā ieteicis ārsts. Informējiet ārstu, ja esat lietojis par daudz tablešu.

Ja esat aizmirsis lietot Isentress

- Ja esat aizmirsis iedzert tableti, iedzeriet to nekavējoties, tiklīdz atceraties.
- Tomēr, ja laiks nākamajai devai, vienkārši izlaidiet aizmirsto devu un lietošanu turpiniet pēc parastās shēmas.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Isentress

Ir svarīgi, lai Jūs lietotu Isentress tieši tā, kā norādījis ārsts. Nemainiet zāļu devu un nepārtrauciet to lietošanu vispirms nekonsultējoties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, jo:

- ir ļoti svarīgi lietot visas nozīmētās HIV zāles, un darīt to atbilstošajā diennakts laikā. Tas var palīdzēt zālēm labāk iedarboties. Tas arī samazina iespēju, ka zāles vairs nespēs cīnīties ar HIV (to sauc arī par "zāļu rezistenci").
- ja atlicis maz Isentress tablešu, dodieties pie ārsta vai uz aptieku. Ir ļoti būtiski, ka Jūs nepalikat bez zālēm, pat īsu laika periodu. Arī īsā zāļu pārtraukšanas periodā vīrusa daudzums asinīs var pieaugt. Tas varētu nozīmēt, ka HIV vīrusam attīstīsies rezistence pret Isentress, un to būs grūtāk ārstēt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības – tās novēro retāk (var skart 1 no 100 cilvēkiem)

Nekavējoties informējiet ārstu, ja novērojat jebko no zemāk uzskaitītā:

- herpes infekcija, tai skaitā jostas roze;
- anēmija, tai skaitā sakarā ar mazu dzelzs daudzumu organismā;
- infekcijas vai iekaisuma pazīmes un simptomi;
- psihiski traucējumi;
- pašnāvības nodoms vai mēģinājums;
- kuņģa iekaisums;
- aknu iekaisums;
- aknu mazspēja;
- alerģiski izsitumi;
- noteikti nieru darbības traucējumi;
- zāļu lietošana daudzumā, kas lielāks par ieteikto.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir jebkas no iepriekš minētā.

Bieži (zemāk uzskaitītais var skart 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi, murgaini sapņi, nakts murgi, patoloģiska uzvedība, dziļu skumju un mazvērtības sajūta;
- reibonis, galvassāpes;
- sajūta, ka esat apreibis;
- vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā, caureja, pastiprināta gāzu veidošanās kuņģī vai zarnās, savārgums, vemšana, gremošanas traucējumi, atraugas;
- noteikti izsitumu veidi (visbiežāk, ja lieto kombinācijā ar darunavīru);
- vārgums, neparasts vārgums vai nespēks; drudzis;
- paaugstināti aknu darbības rādītāju līmeņi asinīs; patoloģisks balto asins šūnu skaits; paaugstināts tauku līmenis asinīs; paaugstināts siekalu dziedzera vai aizkuņģa dziedzera enzīma līmenis.

Retāk (zemāk uzskaitītais var skart 1 no 100 cilvēkiem):

- infekcija matu saknēs, gripa, vīrusu izraisīta ādas infekcija, infekcioza aģenta izraisīta caureja vai vemšana; augšējo elpceļu infekcijas; limfmezglu abscess;
- kārpas;
- sāpes limfmezglos; mazs balto asins šūnu, kas cīnās ar infekciju, skaits; palielināti limfmezgli kaklā, padusēs un cirkšņos;
- alerģiska reakcija;

- palielināta ēstgriba, cukura diabēts, palielināts holesterīna un tauku daudzums asinīs, augsts cukura līmenis asinīs; pastiprinātas slāpes; izteikts ķermeņa masas zudums; augsts tauku (piemēram, holesterīna un triglicerīdu) līmenis asinīs, neparasta tauku pārsadale ķermenī;
- nervozitātes sajūta, apjukuma sajūta, nomākts garastāvoklis, mainīgs garastāvoklis; panikas lēkme;
- atmiņas zudums, sāpes plaukstā sakarā ar nerva saspiešanu, uzmanības traucējumi, ar straujām pozas maiņām saistīts reibonis, neparastas garšas sajūtas, pastiprināta miegainība, enerģijas trūkums, aizmāršība, migrēnas veida galvassāpes, sajūtu zudums, tirpšana vai nespēks rokās un/vai kājās, tirpšana, bezmiegs, muskuļu saspringuma izraisītas galvassāpes, trīce, sliktas kvalitātes miegs;
- redzes traucējumi;
- dūkšanas, šņākšanas, sīkšanas, zvanīšanas sajūtas vai citas pastāvīgi dzirdamas skaņas ausīs;
- sirdsklauves, lēna sirdsdarbība, ātri vai neregulāri sirdspuksti;
- karstuma viļņi, augsts asinsspiediens;
- griezīga, ķērcoša vai nedabiska balss, deguna asiņošana, aizlikts deguns;
- sāpes vēdera augšdaļā, diskomforta sajūta taisnās zarnas apvidū, aizcietējums, sausa mute, grēmas, sāpes rīšanas laikā, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas iekaisums vai čūla, asiņošana no anālās atveres, diskomforta sajūta kuņģī; smaganu iekaisums; pietūkusi apsārtusi mēle;
- tauku uzkrāšanās aknās;
- pinnes, netipiska matu izkrišana vai mati paliek plānāki, ādas apsārtums, neparasta tauku pārsadale ķermenī, kas var ietvert tauku zudumu no kājām, rokām un sejas un tauku palielināšanos vēdera apvidū; pastiprināta svīšana, svīšana naktī, ādas sabiezēšana un nieze sakarā ar atkārtotu kasīšanu, ādas bojājumi, sausa āda;
- sāpes locītavās, locītavu slimība ar sāpēm, muguras sāpes, sāpes kaulos/muskuļos, muskuļu sāpīgums vai vājums, sāpes kaklā, sāpes rokās vai kājās, cīpslu iekaisums; minerālvielu daudzuma samazināšanās kaulos;
- nierakmeņi, urinēšana naktī, nieru cista;
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem, menopauzes pazīmes;
- diskomforta sajūta krūtīs, drebuļi, sejas pietūkums, nervozitātes sajūta, vispārēja slikta pašsajūta; veidojumi uz kakla; roku, potīšu vai pēdu pietūkums, sāpes;
- samazināts balto asins šūnu skaits, samazināts trombocītu skaits asinīs (asins šūnas, kuras palīdz sarecēt asinīm), asins analīžu rezultāti norāda par nieru darbības samazināšanos, paaugstināts cukura līmenis asinīs, paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis asinīs; cukurs urīnā, sarkanās asins šūnas urīnā, ķermeņa masas palielināšanās, vidukļa apkārtmēra palielināšanās; samazināts proteīna (albumīna) daudzums asinīs; pagarināts asins recēšanas laiks.

Papildus blakusparādības bērniem un pusaudžiem:

- hiperaktivitāte.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Isentress

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes pēc "EXP:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē ar mitruma uzsūcēju (desikantu), lai pasargātu no mitruma. Nenorijiet mitrumu uzsūcošo vielu.
- Pirms aizsargplēves atvēršanas šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Isentress satur

Aktīvā viela ir raltegravīrs.

25 mg košļājamās tabletes:

Katra košļājamā tablete satur 25 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

Citas sastāvdaļas ir: hidroksipropilceluloze, sukraloze, saharīna nātrijs sāls, nātrijs citrāta dihidrāts, mannīts (E 421), dzeltenais dzelzs oksīds, monoamonija glicirizināts, sorbīts (E 420), fruktoze, dabīgie un mākslīgie aromatizētāji (apelsīnu, banānu un maskējošais), aspartāms (E 951), saharoze, A tipa krospovidons, magnija stearāts, nātrijs stearilfumarāts, etilceluloze 20 cP, amonija hidroksīds, vidējas virknes triglicerīdi, oleīnskābe, hipromeloze 2910/6cP un makrogols/PEG 400.

100 mg košļājamās tabletes:

Katra košļājamā tablete satur 100 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

Citas sastāvdaļas ir: hidroksipropilceluloze, sukraloze, saharīna nātrijs sāls, nātrijs citrāta dihidrāts, mannīts (E 421), sarkanais dzelzs oksīds, dzeltenais dzelzs oksīds, monoamonija glicirizināts, sorbīts (E 420), fruktoze, dabīgie un mākslīgie aromatizētāji (apelsīnu, banānu un maskējošais), aspartāms (E 951), saharoze, A tipa krospovidons, magnija stearāts, nātrijs stearilfumarāts, etilceluloze 20 cP, amonija hidroksīds, vidējas virknes triglicerīdi, oleīnskābe, hipromeloze 2910/6cP un makrogols/PEG 400.

Isentress ārējais izskats un iepakojums

Isentress 25 mg košļājamās tabletes

Gaiši dzeltenas krāsas, ar apelsīnu-banānu aromatizētāju, apaļas formas košļājamā tablete ar MSD logo vienā pusē un "473" - otrā pusē.

Pieejamais iepakojums: 1 pudelīte ar 60 tabletēm. Pudelītē ir mitruma uzsūcējs.

Isentress 100 mg košļājamās tabletes

Gaiši oranžas krāsas, ar apelsīnu-banānu aromatizētāju, ovālas formas košļājamā tablete ar dalījuma līniju abās pusēs, ar MSD logo un „477” vienā pusē, un bez uzraksta otrā pusē.

Pieejamais iepakojums: 1 pudelīte ar 60 tabletēm. Pudelītē ir mitruma uzsūcējs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Тél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел: +351 21 446700
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: <{MM/GGGG}><{GGGG. gada mēnesis}>.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Isentress 100 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai raltegravīr

Ja Jūs esat vecāks vai rūpējaties par bērnu, kurš lieto Isentress, lūdzu rūpīgi izlasiet šo informāciju. Pirms zāļu došanas savam bērnam, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Isentress un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Isentress lietošanas
3. Kā lietot Isentress
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Isentress
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. **Lietošanas norādījumi** - skatīt bukletu, kā sagatavot un lietot zāles

1. Kas ir Isentress un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Isentress

Isentress satur aktīvo vielu raltegravīru. Isentress ir pretvīrusu zāles, kas iedarbojas pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV). Šis vīruss izraisa iegūto imūndeficīta sindromu (AIDS).

Kā Isentress iedarbojas

Vīruss ražo enzīmu, ko sauc par HIV integrāzi. Tā palīdz vīrusam vairoties organisma šūnās. Isentress aptur šī enzīma darbību. Ja to lieto kopā ar citām zālēm, Isentress var samazināt HIV daudzumu Jūsu asinīs (ko sauc par "vīrusu slodzi") un palielināt Jūsu CD4 šūnu skaitu (baltie asinsķermenīši, kam ir svarīga loma imūnsistēmas veselības saglabāšanā un cīņā ar infekcijām). HIV daudzuma samazināšana asinīs var uzlabot Jūsu imūnsistēmas funkcionēšanu. Tas nozīmē, ka Jūsu organisms var labāk cīnīties ar infekciju.

Kad jālieto Isentress

Isentress lieto pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem, maziem bērniem un zīdaiņiem, kuri inficēti ar HIV, kā arī jaundzimušajiem, kuri bijuši pakļauti HIV-1 infekcijai no mātes. Ārsts Jums ir izrakstījis Isentress, lai palīdzētu kontrolēt Jūsu HIV infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Isentress lietošanas

Nelietojiet Isentress šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret raltegravīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms lietot Isentress pārrunājiet to ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Atcerieties, ka Isentress nevar izārstēt HIV infekciju. Tas nozīmē, ka Jūs joprojām varat iegūt infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV. Jums regulāri jāapmeklē ārsts, laikā, kad lietojat šīs zāles.

Garīgās veselības problēmas

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir depresija vai psihiskas slimības anamnēzē. Dažiem pacientiem, lietojot šīs zāles, ir ziņots par depresiju, ieskaitot pašnāvnieciskas domas un izturēšanos, īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē.

Kaulu problēmas

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdz, informējiet savu ārstu.

Aknu problēmas

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir bijušas aknu problēmas, tai skaitā B vai C hepatīts. Pirms ārsts izlems, vai Jūs varat lietot šīs zāles, ārsts novērtēs, cik smaga ir Jūsu aknu slimība.

Infekcijas

Nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas simptomus, tādus kā drudzis un/vai slikta pašsajūta. Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistisku infekciju slimības vēsturē, drīz pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas var parādīties bijušās infekcijas pazīmes un simptomi. Tiek uzskatīts, ka šos simptomus izraisa organisma atbildes reakcija, kas ir uzlabojusies, un dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas varēja noritēt bez redzamiem simptomiem.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdz informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Problēmas ar muskuļiem

Nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums parādās neskaidras izcelsmes muskuļu sāpes, jutīgums vai nespēks.

Ādas problēmas

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas izsitumi. Dažiem pacientiem, kuri lietoja šīs zāles, ziņots par smagām un dzīvībai bīstamām ādas reakcijām un alerģiskām reakcijām.

Citas zāles un Isentress

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Isentress var būt mijiedarbība ar citām zālēm.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot:

- antacīdus (līdzekļus, kas darbojas pret kuņģa skābi vai neitralizē to, lai mazinātu gremošanas traucējumus un grēmas). Nav ieteicams Isentress lietot kopā ar dažiem antacīdiem (tiem, kas

satur alumīniju un/vai magniju). Jautājiet savam ārstam ieteikt citus antacīdus, kurus Jūs varētu lietot;

- dzelzs sāļus (dzelzs deficīta vai anēmijas ārstēšanai un profilaksei). Jums ir jānogaida vismaz divas stundas starp dzelzs sāļu un Isentress lietošanu, jo šīs zāles var mazināt Isentress efektivitāti;
- rifampicīnu (zāles, ko lieto dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai), jo tās var samazināt Jūsu ISENTRESS līmeni. Jūsu ārsts var apsvērt iespēju palielināt Jūsu ISENTRESS devu gadījumā, ja Jūs lietojat rifampicīnu.

Isentress kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3. punktu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Isentress granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai neiesaka lietot grūtniecības laikā, jo nav veikti pētījumi grūtniecēm.
- Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.
- Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Neapkalpojiet mehānismus, nevadiet transportlīdzekli un nebrauciet ar riteni, ja pēc šo zāļu lietošanas jūtaties apreibis.

Isentress 100 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur fruktozi

Šīs zāles satur līdz 0,5 mg fruktozes katrā paciņā.

Fruktoze var bojāt zobus.

Isentress 100 mg granulas suspensijas pagatavošanai satur sorbītu

Šīs zāles satur līdz 1,5 mg sorbīta (E 420) katrā paciņā.

Isentress 100 mg granulas suspensijas pagatavošanai satur saharozi

Šīs zāles satur līdz 4,7 mg saharozes katrā paciņā.

Saharoze var kaitēt zobiem.

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Isentress 100 mg granulas suspensijas pagatavošanai satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Isentress

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiet sava bērna ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Isentress jālieto kopā ar citām zālēm HIV ārstēšanai.

- Skatiet lietošanas norādījumus bukletā par to, kā sagatavot un lietot Isentress. Saglabājiet bukletu un rīkojieties saskaņā ar tajā sniegtajiem norādījumiem ikreiz, kad sagatavojat zāles. Ņemiet līdzi šo bukletu uz bērna vizītēm pie ārsta.
- Raugieties, lai ārsts, farmaceits vai medmāsa izskaidrotu, kā sajaukt zāles un iedot bērnam atbilstošu devu.

- Granulas pirms lietošanas jā sajauc ar ūdeni. Zāles bērnam jā iedod 30 minūšu laikā pēc sajaukšanas.
- Laika gaitā zāļu deva mainīsies. Noteikti sekojiet ārsta norādījumiem. Ārsts pateiks, vai un kad Isentress lietošana Jūsu bērnam jā pārtrauc.

Cik daudz jā lieto

Ārsts izstrādās pareizo devu granulām iekšķīgi lietošanai, kas pamatota uz vecumu un bērna vai zīdaiņa ķermeņa masu. Ārsts pastāstīs, cik daudz iekšķīgi lietojamas suspensijas bērnam vai zīdaiņim ir jā saņem.

Jūsu bērns var lietot šīs zāles kopā ar uzturu vai dzērienu vai atsevišķi.

Isentress ir pieejams arī 400 mg tablešu veidā, 600 mg tabletēs un kā košļājamā tablete. Nemainiet savstarpēji granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, košļājamās tabletes, 600 mg tabletes un 400 mg tabletes, pirms esat konsultējies ar sava bērna ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

Bērniem jāievēro noteiktie ārsta apmeklējuma laiki, jo, viņiem augot, attiecīgi jāpielāgo Isentress deva. Viņu ārsts var arī vēlēties izrakstīt košļājamās tabletes, tad, kad viņi ir spējīgi sakošļāt tableti.

Ja esat lietojis Isentress vairāk nekā noteikts

Nelietojiet vairāk tablešu, kā ieteicis ārsts. Informējiet ārstu, ja esat lietojis par daudz tablešu.

Ja esat aizmirsis lietot Isentress

- Ja esat aizmirsis iedzert tableti, iedzeriet to nekavējoties, tiklīdz atceraties.
- Tomēr, ja laiks nākamajai devai, vienkārši izlaidiet aizmirsto devu un lietošanu turpiniet pēc parastās shēmas.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Isentress

Ir svarīgi, lai Jūs lietotu Isentress tieši tā, kā norādījis ārsts. Nemainiet zāļu devu un nepārtrauciet to lietošanu vispirms neaprunājoties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, jo:

- ir ļoti svarīgi lietot visas nozīmētās HIV zāles, un darīt to atbilstošajā diennakts laikā. Tas var palīdzēt zālēm labāk iedarboties. Tas arī samazina iespēju, ka zāles vairs nespēs cīnīties ar HIV (to sauc arī par "zāļu rezistenci").
- ja atlicis maz Isentress tablešu, dodieties pie ārsta vai uz aptieku. Ir ļoti būtiski, ka Jūs nepaliekat bez zālēm, pat īsu laika periodu. Arī īsā zāļu pārtraukšanas periodā vīrusa daudzums asinīs var pieaugt. Tas varētu nozīmēt, ka HIV vīrusam attīstīsies rezistence pret Isentress, un to būs grūtāk ārstēt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības – tās novēro retāk (var skart 1 no 100 cilvēkiem)

Nekavējoties informējiet ārstu, ja novērojat jebko no zemāk uzskaitītā:

- herpes infekcija, tai skaitā jostas roze;
- anēmija, tai skaitā sakarā ar mazu dzelzs daudzumu organismā;
- infekcijas vai iekaisuma pazīmes un simptomi;
- psihiski traucējumi;
- pašnāvības nodoms vai mēģinājums;
- kuņģa iekaisums;
- aknu iekaisums;

- aknu mazspēja;
- alerģiski izsitumi;
- noteikti nieru darbības traucējumi;
- zāļu lietošana daudzumā, kas lielāks par ieteikto.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir jebkas no iepriekš minētā.

Bieži (zemāk uzskaitītais var skart 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi, murgaini sapņi, nakts murgi, patoloģiska uzvedība, dziļu skumju un mazvērtības sajūta;
- reibonis, galvassāpes;
- sajūta, ka esat apreibis;
- vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā, caureja, pastiprināta gāzu veidošanās kuņģī vai zarnās, savārgums, vemšana, gremošanas traucējumi, atraugas;
- noteikti izsitumu veidi (visbiežāk, ja lieto kombinācijā ar darunavīru);
- vārgums, neparasts vārgums vai nespēks; drudzis;
- paaugstināti aknu darbības rādītāju līmeņi asinīs; patoloģisks balto asins šūnu skaits; paaugstināts tauku līmenis asinīs; paaugstināts siekalu dziedzera vai aizkuņģa dziedzera enzīma līmenis.

Retāk (zemāk uzskaitītais var skart 1 no 100 cilvēkiem):

- infekcija matu saknēs, gripa, vīrusu izraisīta ādas infekcija, infekcioza aģenta izraisīta caureja vai vemšana; augšējo elpceļu infekcijas; limfmezglu abscess;
- kārpas;
- sāpes limfmezglos; mazs balto asins šūnu, kas cīnās ar infekciju, skaits; palielināti limfmezgli kaklā, padusēs un cirkšņos;
- alerģiska reakcija;
- palielināta ēstgriba, cukura diabēts, palielināts holesterīna un tauku daudzums asinīs, augsts cukura līmenis asinīs; pastiprinātas slāpes; izteikts ķermeņa masas zudums; augsts tauku (piemēram, holesterīna un triglicerīdu) līmenis asinīs, neparasta tauku pārsadale ķermenī;
- nervozitātes sajūta, apjukuma sajūta, nomākts garastāvoklis, mainīgs garastāvoklis; panikas lēkme;
- atmiņas zudums, sāpes plaukstā sakarā ar nerva saspiešanu, uzmanības traucējumi, ar straujām pozas maiņām saistīts reibonis, neparastas garšas sajūtas, pastiprināta miegainība, enerģijas trūkums, aizmāršība, migrēnas veida galvassāpes, sajūtu zudums, tirpšana vai nespēks rokās un/vai kājās, tirpšana, bezmiegs, muskuļu saspringuma izraisītas galvassāpes, trīce, sliktas kvalitātes miegs;
- redzes traucējumi;
- dūkšanas, šņākšanas, sīkšanas, zvanīšanas sajūtas vai citas pastāvīgi dzirdamas skaņas ausīs;
- sirdsklauves, lēna sirdsdarbība, ātri vai neregulāri sirdspuksti;
- karstuma viļņi, augsts asinsspiediens;
- griezīga, ķērcoša vai nedabiska balss, deguna asiņošana, aizlikts deguns;
- sāpes vēdera augšdaļā, diskomforta sajūta taisnās zarnas apvidū, aizcietējums, sausa mute, grēmas, sāpes rīšanas laikā, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas iekaisums vai čūla, asiņošana no anālās atveres, diskomforta sajūta kuņģī; smaganu iekaisums; pietūkusi apsārtusi mēle;
- tauku uzkrāšanās aknās;
- pinnes, netipiska matu izkrišana vai mati paliek plānāki, ādas apsārtums, neparasta tauku pārsadale ķermenī, kas var ietvert tauku zudumu no kājām, rokām un sejas un tauku palielināšanos vēdera apvidū; pastiprināta svīšana, svīšana naktī, ādas sabiezēšana un nieze sakarā ar atkārtotu kasīšanu, ādas bojājumi, sausa āda;
- sāpes locītavās, locītavu slimība ar sāpēm, muguras sāpes, sāpes kaulos/muskuļos, muskuļu sāpīgums vai vājums, sāpes kaklā, sāpes rokās vai kājās, cīpslu iekaisums; minerālvielu daudzuma samazināšanās kaulos;

- nierakmeņi, urinēšana naktī, nieru cista;
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem, menopauzes pazīmes;
- diskomforta sajūta krūtīs, drebuļi, sejas pietūkums, nervozitātes sajūta, vispārēja slikta pašsajūta; veidojumi uz kakla; roku, potīšu vai pēdu pietūkums, sāpes;
- samazināts balto asins šūnu skaits, samazināts trombocītu skaits asinīs (asins šūnas, kuras palīdz sarecēt asinīm), asins analīžu rezultāti norāda par nieru darbības samazināšanos, paaugstināts cukura līmenis asinīs, paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis asinīs; cukurs urīnā, sarkanās asins šūnas urīnā, ķermeņa masas palielināšanās, vidukļa apkārtmēra palielināšanās; samazināts proteīna (albumīna) daudzums asinīs; pagarināts asins recēšanas laiks.

Papildus blakusparādības bērniem un pusaudžiem:

- hiperaktivitāte.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Isentress

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un maisiņa pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai jāiedod pacientam 30 minūšu laikā pēc pagatavošanas.
- Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Neatveriet Isentress paciņas, kamēr neesat gatavs sagatavot zāļu devu.

Skatīt lietošanas norādījumus bukletā, kā pareizi iznīcināt zāļu pārpalikumu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Isentress satur

Aktīvā viela ir raltegravīrs. Katra vienas devas paciņa ar granulām iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur 100 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

Pārējās sastāvdaļas: hidroksipropilceluloze, sukraloze, mannīts (E 421), monoamonija glicirizināts, sorbīts (E 420), fruktoze, banānu aromatizētājs, saharoze, A tipa krospovidons, magnija stearāts, etilceluloze 20 cP, amonija hidroksīds, vidējas virknes triglicerīdi, oleīnskābe, hipomeloze 2910/6cP, makrogols/PEG 400, mikrokristāliskā celuloze un karmelozes nātrija sāls.

Isentress ārējais izskats un iepakojums

Banānu garšas granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir balts vai gandrīz balts pulveris, kas var saturēt dzeltenas vai bēšas līdz dzeltenbrūnas daļiņas, vienreizējas devas paciņās. Pieejams viena veida iepakojums: 1 kastīte ar 60 paciņām, divas 10 ml šļirces, divas 3 ml šļirces, divas 1 ml šļirces, divi trauciņi zāļu pagatavošanai, šī lietošanas instrukcija un buklets ar norādījumiem par lietošanu. Katrā vienreizējās lietošanas paciņā ir 100 mg raltegravīra, ko paredzēts suspendēt 10 ml ūdens, iegūstot galīgo koncentrāciju 10 mg/ml.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@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 21446 5700
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@msd.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: + 4021 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: <{MM/GGGG}><{GGGG. gada mēnesis}>.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas norādījumi
Paņemiet šo bukletu līdz uz bērna vizītēm pie ārsta

Isentress 100 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
raltegravir

Lietošanas instrukcija
zīdaiņiem


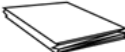


Raugieties, lai šī lietošanas instrukcija tiktu izlasīta un saprasta.

Pirms sākat rīkoties

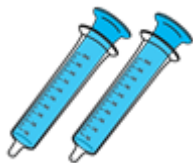
Piezīme. Raugieties, lai ārsts būtu Jums parādījis, kā sagatavot un lietot Isentress granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

- Pirms sākat rīkoties, pārliecinieties, vai Jūs saprotat šos norādījumus. Ja šaubāties, sazinieties ar savu ārstu.
- Ir ļoti svarīgi uzmanīgi nomērīt ūdeni un Isentress, izmantojot atbilstošo šļirci.
- Pirms Isentress lietošanas bērnam pārbaudiet derīguma termiņu. Derīguma termiņš ir nodrukāts uz kastītes un Isentress maisiņiem.
- Isentress daudzums atkarīgs no bērna vecuma un masas, tāpēc laika gaitā tas mainīsies. Katrā pārbaudē pēc bērna nosvēršanas ārsts Jums pateiks pareizo devu. Noteikti ierodieties pie ārsta noteiktajos laikos, lai, bērnam augot, Jūs saņemtu jaunu informāciju par devām. Pirmajā bērna dzīves nedēļā Jūs dosiet Isentress 1 reizi dienā. Pēc tam Jūs dosiet šīs zāles 2 reizes dienā.
- Šajā bukletā sniegta informācija par to, kā:
 - sajaukt Isentress šķidrā formā;
 - nomērīt pareizo devu ar šļirci;
 - iedot Isentress bērnam;
 - visu satīrīt.

KOMPLEKTA SATURS

- Ārējais kartona iepakojums 
- Norādījumi (šis buklets) 
- Lietošanas instrukcija
- 
- 2 trauki sajaukšanai
- 60 maisiņi ar Isentress granulām 

- 6 šļirces



2 **zilās** (10 ml) šļirces



2 **zaļās** (3 ml) šļirces



2 **baltās** (1 ml) šļirces

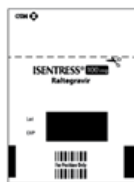
Šajā komplektā ir papildu trauks un šļirču komplekts gadījumam, ja viens no tiem tiek nozaudēts vai bojāts. Neizmantojiet bojātus traukus vai šļirces.

1. solis. Sagatavoieties

- Novietojiet bērnu drošā vietā. Isentress sagatavošanai Jums būs vajadzīgas abas rokas.
- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Izņemiet nepieciešamās lietas 1 zāļu devas sagatavošanai un novietojiet tās uz tīras virsmas:



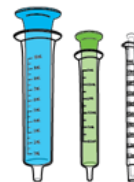
1 trauks sajaukšanai
(Izmantojot cilni uz sajaukšanai paredzētā trauka, atveriet vāku)



1 maisiņš ar
Isentress granulām



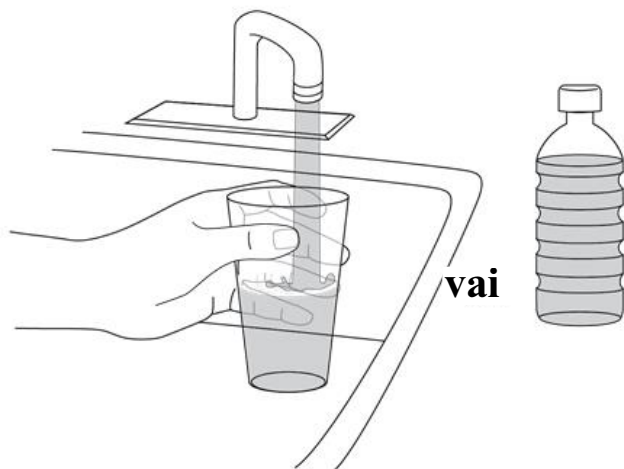
tīra
glāze



3 šļirces
(Jums jābūt gatavam pa vienai šļircei no katra izmēra, taču Jums nepieciešama tikai 1 vai 2 šļirces)

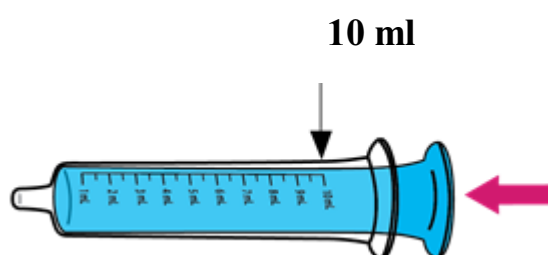
2. solis. Piepildiet glāzi ar ūdeni

Piepildiet tīru glāzi ar istabas temperatūras dzeramo ūdeni no krāna vai izmantojot negāzētu ūdeni no pudeles.

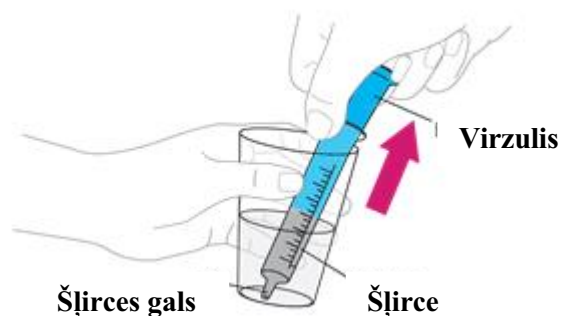


3. solis. Piepildiet zilo šļirci ar ūdeni

Līdz galam iespiediet **zilās** šļirces virzuli šļircē.

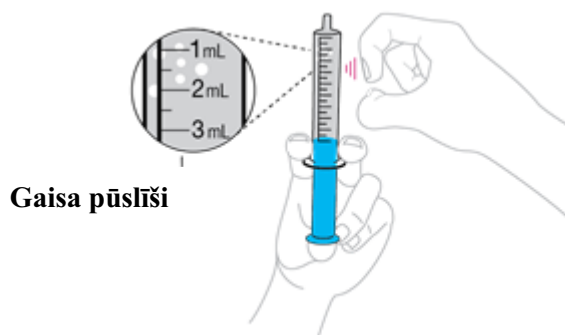


Ievietojiet šļirces galu glāzē ar ūdeni.
Atvelciet virzuli.
Apstājieties, kad sasniegta 10 ml atzīme.

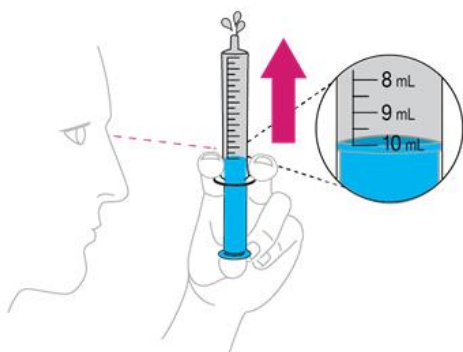


4. solis. Pārbaudiet, vai nav gaisa pūslīši

Turiet šļirci ar galu uz augšu.
Uzsitiet pa to ar pirkstu, lai virzītu gaisa pūslīšus uz augšu.

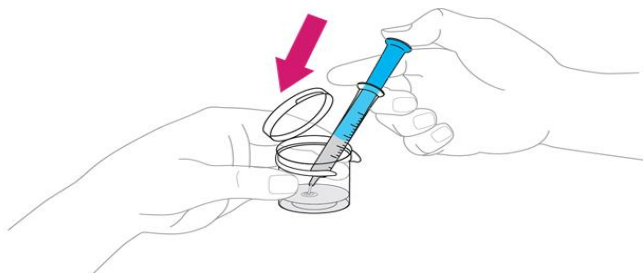


Lēni spiediet uz augšu virzuli, lai izvadītu gaisu.



Vēlreiz pārbaudiet ūdens daudzumu šļircē. Ja tas ir mazāks par 10 ml, ievietojiet galu atpakaļ ūdenī un atvelciet virzuli, līdz sasniegta 10 ml atzīme.

5. solis. Pievienojiet 10 ml ūdens sajaukšanas trauciņā

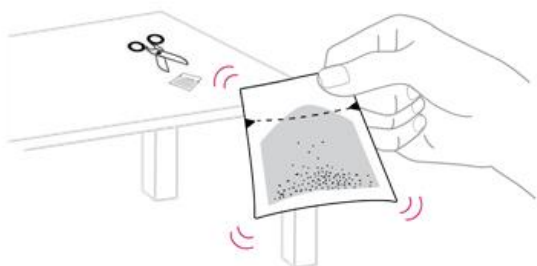


6. solis. Pievienojiet trauciņā Isentress

Piezīme pirms Isentress pievienošanas:

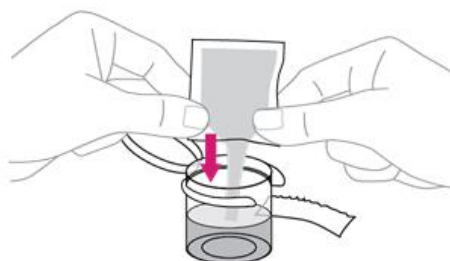
Pārlicinieties, vai Jūs un Jūsu bērns esat gatavi! Pēc Isentress sajaukšanas tas jāizlieto 30 minūšu laikā.

Pēc zāļu devas iedošanas bērnam atlikušais Isentress jāizmet.



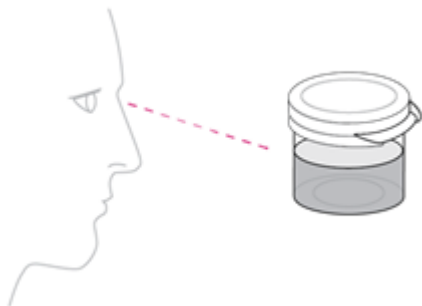
Atplēsiet vai atgrieziet paciņu un pievienojiet visas granulas ūdenim sajaukšanas trauciņā. Pārlicinieties, vai paciņa ir pilnīgi tukša.

Paņemiet 1 paciņu ISENTRESS un iekratiet granulas paciņas apakšā.



7. solis. Sajauciet Isentress ar ūdeni

Uzlieciet sajaukšanas trauciņam vāku.
45 sekundes uzmanīgi apļveida kustībām groziet sajaukšanas trauciņu, lai sajauktu granulas un ūdeni. 45 sekunžu uzņemšanai izmantojiet pulksteni vai taimeri.
NEKRATIET maisījumu!



Pārbaudiet, vai granulas ir sajaukušās.
Ja tās nav sajaukušās, paskalīniet trauciņu vēl.
Maisījumam jāizskatās duļķainam.

8. solis. Pārbaudiet recepti

Lietojiet ārsta parakstīto daudzumu mililitros.

Atcerieties, ka deva var mainīties katrā ārsta apmeklējuma reizē, tāpēc pārliedzieties, vai Jūsu rīcībā ir pati jaunākā informācija. Lai bērns saņemtu atbilstošu devu, noteikti ierodieties uz visiem ārsta apmeklējumiem!

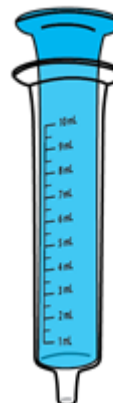
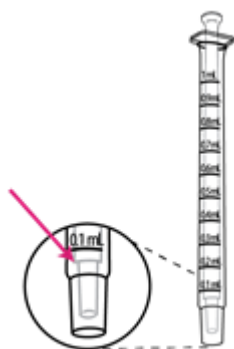
9. solis. Izvēlieties Jums nepieciešamo šļirci

Izvēlieties Jūsu bērna devai atbilstošu šļirci:

BALTĀ
(1 ml)
1 ml vai mazākam tilp.

ZAĻĀ
(3 ml)
1,5 ml līdz 3 ml tilp.

ZILĀ
(10 ml)
3,5 ml līdz 10 ml tilp.



Virziet šo virzuļa daļu līdz atbilstošai atzīmei uz šļirces

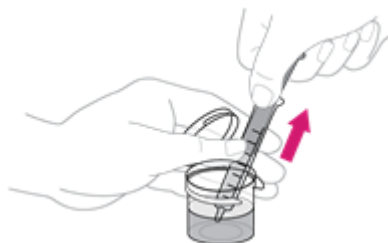
Tad atrodiet Jūsu bērna devai atbilstošo ml atzīmi uz šļirces cilindra.

10. solis. Nomēriet Isentress

Līdz galam iespiediet virzuli šļirces cilindrā.



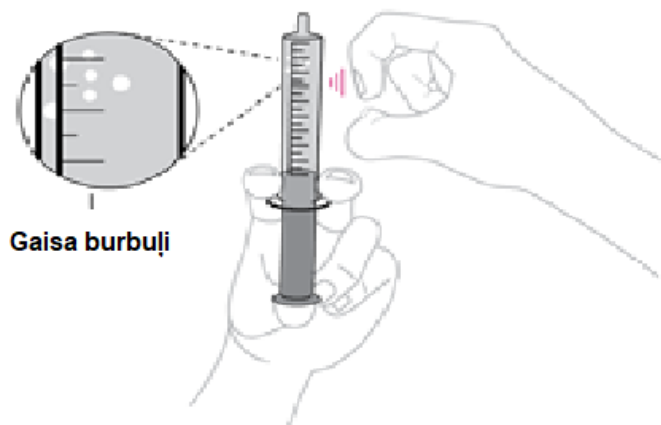
Ievietojiet šļirces galu trauciņā ar sagatavoto Isentress un atvelciet atpakaļ virzuli.



Kad sasniegta līnija, kas atbilst Jūsu bērnam parakstītajai devai, pārtrauciet kustību.

SVARĪGI:

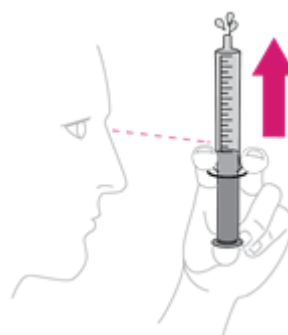
- Jūsu bērna deva var atšķirties no šajā attēlā parādītās.
- Sajaukšanas trauciņā parasti būs sagatavotā Isentress pārpalikums.



11. solis. Pārbaudiet, vai nav gaisa pūslīšu

Turiet šļirci ar galu uz augšu. Uzsitiet ar pirkstu, lai virzītu uz augšu gaisa pūslīšus.

Lēni spiediet virzuli, lai izvadītu gaisu.



Vēlreiz pārbaudiet šļircē esošo Isentress daudzumu.

Ja tas ir mazāks par parakstīto devu, ievietojiet šļirces galu atpakaļ trauciņā ar sagatavoto Isentress un atvelciet atpakaļ virzuli, līdz sasniegta atbilstošā devas iedaļa.

12. solis. Iedodiet Isentress bērnam

Ievietojiet šļirces galu bērna mutē tā, lai tas pieskartos labā vai kreisā vaiga iekšpusei.



Lēni spiediet virzuli, lai iedotu sagatavoto Isentress. Ja bērns ir nemierīgs, izņemiet šļirces galu no mutes un mēģiniet vēlreiz. Svarīgi, lai bērns saņemtu visu parakstīto devu (var būt palicis neliels daudzums šļirces galā).

SVARĪGI: ja bērns nesaņem visu parakstīto devu vai daļu no tās izspļauj, sazinieties ar ārstu, lai noskaidrotu, kā rīkoties.

13. solis. Uzkopšana

Ielejiet pārpalikušo sagatavoto Isentress atkritumos.
Neizlejiet to izlietnē.

Izvelciet virzuļus no visām šļircēm, kuras Jūs izmantojāt.

Ar rokām nomazgājiet šļirces, virzuļus un sajaukšanas trauciņu ar siltu ūdeni un trauku mazgāšanas līdzekli. Nemazgājiet šos piederumus trauku mazgājamā mašīnā.



Skalojiet ar ūdeni un ļaujiet nožūt gaisā.
Novietojiet visu tīrā, sausā vietā.

Kā Isentress jāuzglabā?

Uzglabājiet zāles oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Neatveriet Isentress paciņas, kamēr neesat gatavs sagatavot zāļu devu.

Obligāti ierodieties uz noteiktajām vizītēm pie ārsta, lai vienmēr zinātu, cik daudz Isentress jālieto.