

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 400 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 26.06 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola roża, ovali, immarkata b'"227" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ISENTRESS huwa indikat f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali anti-retrovirali oħra għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza tal-bniedem (HIV-1) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 5.1 u 5.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġar ta' infezzjoni bl-HIV.

Pożoloġija

ISENTRESS għandu jintuża flimkien ma' terapiji antiretrovirali (ARTs) attivi oħra (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Adulti

Id-dożaġġ rakkomandat huwa 400 mg (pillola waħda) darbtejn kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-dożaġġ rakkomandat għal pazjenti pedjatriċi ta' piż tal-ġisem mill-inqas ta' 25 kg huwa 400 mg (pillola waħda) darbtejn kuljum. Jekk ma jkunux jistgħu jibilgħu pilloli, ikkunsidra pillola li tomgħodha.

Formulazzjonijiet u qawwiet addizzjonali disponibbli:

ISENTRESS huwa disponibbli wkoll fil-formulazzjoni ta' pillola li tomgħodha u fi granuli għal formolazzjoni ta' sospensjoni orali. Irreferi għall-SmPC tal-pillola li tomgħodha u tal-granuli għal sospensjoni orali għal informazzjoni addizzjonali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' raltegravir fi trabi tat-twelid (<37 ġimgħa ta' ġestazzjoni) u piż tat-twelid baxx (<2,000 g) ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'din il-popolazzjoni u ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Id-doża massima tal-pillola li tomgħodha hija 300 mg darbtejn kuljum. Minħabba li l-formulazzjonijiet għandhom profili farmakokinetiċi differenti la l-pilloli li tomgħodhom u lanqas il-

granuli għal sospensjoni orali ma għandhom jiġu sostitwiti bil-pillola ta' 400 mg jew bil-pillola ta' 600 mg (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli li tomgħodhom ma ġewx studjati f'adoloxxenti (12 sa 18-il sena) jew adulti infettati bl-HIV.

ISENTRESS huwa disponibbli wkoll għal pazjenti adulti u għal pazjenti pedjatriċi (li jiżnu tal-inqas 40 kg), bħala pillola ta' 600 mg li għandha tingħata bħala 1,200 mg darba kuljum (żewġ pilloli ta' 600 mg) għal pazjenti li qatt ma ħadu l-kura qabel jew pazjenti li huma mrażżnin viroloġikament fuq reġimen inizjali ta' ISENTRESS 400 mg darbtejn kuljum. Il-pillola ta' 400 mg m'għandhiex tintuża biex jingħata r-reġimen ta' 1,200 mg darba kuljum. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' 600 mg għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożagġ.

Anzjani

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' raltegravir fl-anzjani (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, ISENTRESS għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' raltegravir ma ġewx determinati f'pazjenti b'disturbi inerenti serji tal-fwied. Għalhekk, raltegravir għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Il-pilloli ISENTRESS 400 mg jistgħu jingħataw mal-ikel jew mingħajru.

Il-pilloli ma għandhomx jintmagħdu, jiġu mfarrkin jew maqsumin minħabba tibdiliet mistennija fil-profil farmakokinetiku.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li terapija antiretrovirali attwali ma tikkurax l-HIV u ma ngħatatx prova li din timpedixxi t-trasmissjoni tal-HIV lil haddiehor permezz ta' kuntatt mad-demm.

Raltegravir għandu barriera ġenetika relattivament baxxa għar-reżistenza. Għaldaqstant, kull meta jkun possibbli, raltegravir għandu jingħata ma' żewġ ARTs attivi oħra sabiex jitnaqqas il-potenzjal ta' falliment viroloġiku u l-iżvilupp tar-reżistenza (ara sezzjoni 5.1).

F'pazjent li qatt ma ħadu l-kura qabel ART qabel, l-informazzjoni mill-istudji kliniċi dwar l-użu ta' raltegravir hija limitata għall-użu f'kombinazzjoni ma' żewġ inibituri nucleotide reverse transcriptase (NRTIs) (emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate).

Dipressjoni

Dipressjoni, inkluż ħsibijiet ta' suwiċidju u mġibiet suwiċijali, ġew irrapportati, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja pre-eżistenti ta' dipressjoni jew mard psikjatriku. Għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti bi storja pre-eżistenti ta' dipressjoni jew mard psikjatriku.

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' raltegravir ma' ġewx determinati f'pazjenti b'disturbi inerenti serji tal-fwied. Għalhekk, raltegravir għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Pazjenti li digà jkollhom disfunzjoni tal-fwied fosthom epatite kronika għandhom frekwenza akbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni u għandhom jiġu mmonitorjati skont metodi standard. Jekk ikun hemm evidenza ta' mard tal-fwied li jmur għall-aġġar f'tali pazjenti, wieħed għandu jikkunsidra l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament.

Pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika u ttrattati b'terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet epatiċi avversi gravi u potenzjalment fatali.

Osteonekrosi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattoralja (fosthom l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkohol, immunosuppressjoni severa, indici tal-massa tal-ġisem aktar għoli), każi ta' osteonekrosi ġew irrappurtati b'mod partikolari f'pazjenti b'mard tal-HIV avanzat u/jew b'esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati sabiex ifittxu parir mediku jekk iħossu wġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

Sindromu ta' attivazzjoni immunitarja mill-ġdid

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja serja fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali ikkombinata (CART), tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal patogeni opportunisti asintomatiċi jew residwali u din tista' tikkaguna kondizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravament ta' sintomi. Normalment, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite b'cytomegalovirus, infezzjonijiet ġeneralizzati u/jew fokali b'majkobatterji u pneumonja ikkaġunata minn Pneumocystis jiroveci (qabel magħruf bħala Pneumocystis carinii). Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u għandu jinbeda trattament meta jkun meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Antaċidi

L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi tal-aluminju u tal-manjeżju rriżulta f'livelli mnaqqsin tal-plasma ta' raltegravir. L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi tal-aluminju u/jew tal-manjeżju mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Rifampicin

Għandha tintuża attenzjoni meta raltegravir jingħata fl-istess ħin ma' provokaturi qawwija ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 (eż. Rifampicin). Rifampicin inaqqas il-livelli ta' raltegravir fil-plażma; l-impatt fuq l-effikaċja ta' raltegravir mhux magħruf. Madankollu jekk l-għoti flimkien ma' rifampicin ikun inevitabbli, l-irduppar tad-doża ta' raltegravir jista' jiġi kkunsidrat fl-adulti. M'hemmx dejta biex tiggwida l-għoti fl-istess ħin ta' raltegravir ma' rifampicin f'pazjenti ta' taħt it-18-il sena (ara sezzjoni 4.5).

Mijopatija u rabdomijolisi

Mijopatija u rabdomijolisi ġew irrappurtati. Uża b'kawtela f'pazjenti li kellhom mijopatija jew rhabdomyolysis fil-passat jew li jbatu minn sitwazzjonijiet predisposti inkluż mediċini oħra assoċjati ma' dawn il-kundizzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet qawwija u ta' sensitività eċċessiva fil-ġilda

Reazzjonijiet qawwijin fil-ġilda, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja, u jikkawżaw mewt ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu raltegravir, il-biċċa l-kbira flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn assoċjati ma' dawn ir-reazzjonijiet. Dawn jinkludu każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide. Ġew irrappurtati wkoll reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, funzjoni ħażina tal-organi, li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied. Waqqaf raltegravir u sustanzi oħra ta' suspett minnufih jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda jew ta' sensitività eċċessiva (li jinkludu, iżda mhux biss, raxx qawwi jew raxx flimkien ma' deni, tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, għeja, uġigh fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, selhiet fil-ħalq, konguntivite, edima fil-wiċċ, epatite, eosinofilja u anġjoedima). L-istat kliniku inkluż l-aminotransferases tal-fwied għandu jiġi mmonitorjat u għandha tinbeda kura xierqa. Wara l-bidu ta' raxx qawwi dewmien biex titwaqqaf il-kura b'raltegravir jew b'xi sustanza oħra ssuspettata jista' jwassal għal reazzjoni ta' periklu għall-ħajja.

Raxx

Ir-raxx kien aktar komuni f'pazjenti li kienu hadu t-trattament qabel u li kienu qegħdin jirċievu reġimens li kien fihom raltegravir u darunavir meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qegħdin jirċievu raltegravir mingħajr darunavir jew darunavir mingħajr raltegravir (ara sezzjoni 4.8).

Lactose

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza lactase totali jew b'diffikultajiet fl-assorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li raltegravir m'huwiex sottostrat ta' enzimi ċitokromi P450 (CYP), ma jimpedixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew CYP3A, ma jimpedixxix il-UDP glucuronosyltransferases (UGTs) 1A1 u 2B7, ma jinduċix CYP3A4 u ma jimpedixxix it-trasport imwettaq minn P-glycoprotein. Fuq il-baži ta' dan it-tagħrif, raltegravir m'huwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew P-glycoprotein.

Fuq il-baži ta' studji *in vitro* u *in vivo*, raltegravir huwa eliminat prinċipalment permezz ta' metabolizmu minn ġo mogħdija ta' glukuronidazzjoni mwettqa minn UGT1A1.

Kienet osservata varjabilità konsiderevoli bejn persuni differenti u fl-istess persuna fil-farmakokinetiċi ta' raltegravir.

Effett ta' raltegravir fuq il-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali oħra

Fi studji ta' interazzjoni, raltegravir ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' etravirine, maraviroc, tenofovir disoproxil fumarate, kontraċettivi ormonali, methadone, midazolam jew boceprevir.

F'xi studji, l-għoti ta' raltegravir flimkien ma' darunavir wassal għal tnaqqis mhux kbir fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma; il-mekkaniżmu għal dan l-effett mhux magħruf.

Madankollu, l-effett ta' raltegravir fuq il-koncentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma ma jidhirx li huwa ta' sinifikat kliniku.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir

Minhabba li raltegravir huwa metabolizzat primarjament permezz tal-UGT1A1, għandha tintuża kawtela meta raltegravir jingħata fl-istess hin ma' provokaturi b'saħħithom oħra ta' UGT1A1 (eż. rifampicin). Rifampicin inaqqas il-livelli tal-plasma ta' raltegravir; l-impatt fuq l-effikaċja ta' raltegravir mhuwiex magħruf. Madankollu jekk l-għoti flimkien ma' rifampicin ikun inevitabbli, l-irduppar tad-doża ta' raltegravir jista' jiġi kkunsidrat fl-adulti. M'hemmx dejta biex tiggwida l-għoti fl-istess hin ta' raltegravir ma' rifampicin f'pazjenti ta' taħt it-18-il sena (ara sezzjoni 4.4). L-impatt ta' provokaturi qawwija oħra ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina, bħal phenytoin u phenobarbital, fuq UGT1A1, mhuwiex magħruf. Provokaturi inqas qawwija (eż. efavirenz, nevirapine, etravirine, rifabutin, glukocortikojdi, St. John's wort, pioglitazone) jistgħu jintużaw mad-doża rakkomandata ta' raltegravir.

Għoti fl-istess hin ta' raltegravir ma' prodotti mediċinali oħra, magħrufin li huma inibituri qawwija ta' UGT1A1 (eż. atazanavir) jistgħu jgħollu l-livelli ta' raltegravir fil-plażma. Impedituri UGT1A1 inqas potenti (eż. indinavir, saquinavir) jistgħu wkoll jgħollu l-livelli ta' raltegravir fil-plażma, imma fuq firxa anqas meta mqabbla ma' atazanavir. Barra minn hekk, tenofovir disoproxil fumarate jista' jgħolli l-livelli ta' raltegravir fil-plażma, madankollu, il-mekkanizmu għal dan l-effett mhuwiex magħruf (ara Tabella 1). Mill-provi kliniċi, proporzjon kbir ta' pazjenti użaw atazanavir u / jew tenofovir disoproxil fumarate, it-tnejn li huma sustanzi li jirriżultaw f'żidiet fil-livelli ta' raltegravir fil-plażma, fir-reġimi ta' sfond ottimizat. Il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti li użaw atazanavir u / jew tenofovir disoproxil fumarate kien generalment simili għall-profil tas-sigurtà tal-pazjenti li ma użawx dawn is-sustanzi. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi li fihom cations tal-metall divalenti jista' jnaqqas l-assorbiment ta' raltegravir permezz ta' 'chelation', u dan jirriżulta fi tnaqqis fil-livelli tal-plasma ta' raltegravir. It-tehid ta' antaċidu tal-aluminju u tal-manjeżju fi żmien 6 sigħat minn meta jingħata raltegravir inaqqas b'mod sinifikanti l-livelli tal-plasma ta' raltegravir. Għaldaqstant, l-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi li fihom l-aluminju u/jew manjeżju mhuwiex rakkomandat. L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidu tal-calcium carbonate naqqas il-livelli tal-plasma ta' raltegravir; madankollu, din l-interazzjoni mhijiex meqjusa bħala li tagħmel sens mil-lat kliniku. Għaldaqstant, meta raltegravir jingħata flimkien ma' antaċidi li fihom calcium carbonate, ma jkun meħtieġ ebda aġġustament tad-doża.

L-għoti ta' raltegravir flimkien ma' sustanzi oħrajn li jżidu l-pH tal-istonku (eż. omeprazole u famotidine) jista' jżid ir-rata ta' assorbiment ta' raltegravir u jwassal għal zieda fil-livelli ta' raltegravir fil-plażma (ara Tabella 1). Il-profil ta' sigurtà fis-sottogrupp ta' pazjenti fil-provi ta' Fażi III li kienu qed jieħdu impedituri tal-pompa tal-proton jew antagonisti ta' H₂ kienu komparabbli ma' dawk li ma kinux qed jieħdu dawn l-antaċidi. Għalhekk, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża bl-użu ta' impedituri tal-pompa tal-proton jew antagonisti ta' H₂.

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Tabella 1
Tagħrif dwar l-Interazzjonijiet Farmakokinetiċi fl-Adulti

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkanizmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
ANTIRETROVIRALI		
<i>Inibituri protease (PI)</i>		
atazanavir /ritonavir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑41% raltegravir C _{12hr} ↑77% raltegravir C _{max} ↑24%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkaniżmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
	(inibizzjoni ta' UGT1A1)	
tipranavir /ritonavir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓24% raltegravir C _{12hr} ↓55% raltegravir C _{max} ↓18% (induzzjoni ta' UGT1A1)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i>		
Efavirenz (raltegravir 400 mg Doża Waħda)	raltegravir AUC ↓36% raltegravir C _{12hr} ↓21% raltegravir C _{max} ↓36% (induzzjoni ta' UGT1A1)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
Etravirine (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12hr} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (induzzjoni ta' UGT1A1) etravirine AUC ↑ 10% etravirine C _{12hr} ↑ 17% etravirine C _{max} ↑ 4%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew etravirine.
<i>Nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors</i>		
Tenofovir disoproxil fumarate (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑49% raltegravir C _{12hr} ↑3% raltegravir C _{max} ↑64% (il-mekkaniżmu tal-interazzjoni mhux magħruf) tenofovir AUC ↓10% tenofovir C _{24hr} ↓13% tenofovir C _{max} ↓23%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew tenofovir disoproxil fumarate.
<i>Inibituri CCR5</i>		
Maraviroc (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12hr} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mekkaniżmu ta' interazzjoni mhux magħruf) maraviroc AUC ↓ 14% maraviroc C _{12hr} ↓ 10% maraviroc C _{max} ↓ 21%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew maraviroc.
ANTIVIRALI KONTRA HCV		
<i>Inibituri ta' protease (PI - protease inhibitors) NS3/4A</i>		
Boceprevir (raltegravir 400 mg Doża Waħda)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12hr} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% (mekkaniżmu ta' interazzjoni mhux magħruf)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew boceprevir.
ANTIMIKROBIĊI		
<i>Antimikobatterici</i>		

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkanizmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Rifampicin (raltegravir 400 mg Doża Waħda)	raltegravir AUC ↓40% raltegravir C _{12hr} ↓61% raltegravir C _{max} ↓38% (induzzjoni ta' UGT1A1)	Rifampicin inaqas il-livelli ta' raltegravir fil-plażma. Jekk l-ghoti fl-istess hin ma' rifampicin ikun inevitabbli, l-irduppjar tad-doża ta' raltegravir jista' jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).
SEDATTIV		
midazolam (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	midazolam AUC ↓8% midazolam C _{max} ↑3%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew midazolam. Dawn ir-rizultati jindikaw li raltegravir mhuwiex provokatur jew inibitur ta' CYP3A4, u għalhekk raltegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti medicinali li huma sottostrati ta' CYP3A4.
ANTAĊIDI TAL-CATION TAL-METALL		
antaċidu tal-aluminium u magnesium hydroxide (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C _{12-il siegħa} ↓ 63% raltegravir C _{max} ↓ 44% <u>sagħtejn qabel raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C _{12-il siegħa} ↓ 56% raltegravir C _{max} ↓ 51% <u>sagħtejn qabel raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C _{12-il siegħa} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 24% <u>6 sigħat qabel raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C _{12 hr} ↓ 50% raltegravir C _{max} ↓ 10% <u>6 sigħat wara raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C _{12 hr} ↓ 49% raltegravir C _{max} ↓ 10% (chelation ta' cations tal-metall)	Antaċidi li fihom l-aluminju u l-manjeżju jnaqqsu l-livelli tal-plasma ta' raltegravir. L-ghoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi li fihom l-aluminju u/jew il-manjeżju mhuwiex rakkomandat.
antaċidu tal-calcium carbonate (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C _{12 hr} ↓ 32% raltegravir C _{max} ↓ 52% (chelation ta' cations tal-metall)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
KATJON TAL-METALL Iehor		

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkanizmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Imluha tal-hadid	Mistennija: Raltegravir AUC ↓ (kelazzjoni tal-katjoni tal-metall)	Meta jingħataw b'mod simultanju, l-impluħa tal-hadid mistennija li jnaqqsu l-livelli ta' raltegravir fil-plażma; it-teħid tal-impluħa tal-hadid tal-inqas saġħtejn mill-ghoti ta' raltegravir jista' jippermetti li jillimita dan l-effett.
INIBITURI TAL-IMPEDITURI TAL-H2 U TAL-POMPA TAL-PROTONS		
Omeprazole (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12-il} siegħa ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (żieda fis-solubilità)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
Famotidine (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12-il} siegħa ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (żieda fis-solubilità)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		
Ethinyl Estradiol Norelgestromin (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	Ethinyl Estradiol AUC ↓ 2% Ethinyl Estradiol C _{max} ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew tal-kontraċettivi orali (bażati fuq estrogen u/jew progesterone)
OPIOID ANALGESICS		
methadone (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	methadone AUC ↔ methadone C _{max} ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew għall-methadone.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' dejta f'nisa tqal b'esponiment għal raltegravir 400 mg darbtejn kuljum matul l-ewwel trimestru (aktar minn 1,000 riżultat tat-tqala prospettivi) ma jindika l-ebda tossiċità malformattiva. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

Ammont moderat ta' dejta f'nisa tqal b'esponiment għal raltegravir 400 mg darbtejn kuljum matul it-tieni u/jew it-tielet trimestru (bejn 300-1,000 riżultat tat-tqala prospettivi) ma jindika l-ebda riskju miżjud ta' tossiċità tal-fetu/neonatali.

Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum jista' jintuża waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ klinikament.

Reġistru ta' Tqala Antiretrovirali

Ġie stabbilit Reġistru ta' Tqala Antiretrovirali biex jissorvelja r-riżultati materni-fetali f'pazjenti li aċċidentalment ingħataw raltegravir waqt it-tqala. It-tobba huma mħegġa sabiex jirreġistraw lill-pazjenti f'dan ir-reġistru.

Bħala regola ġenerali, meta tittieħed deċiżjoni li jintużaw sustanzi antiretrovirali għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV f'nisa tqal biex b'hekk jitnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija tat-twelid, għandha tiġi kkunsidrata kemm dejta mill-annali kif ukoll esperjenza klinika f'nisa tqal sabiex titqies is-sigurtà għall-fetu.

Treddiġh

Raltegravir/metaboliti huma eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem sa ċertu punt li huma probabbli effetti fuq it-trabi tat-twelid li qegħdin jiġu mreddgħin. Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' raltegravir/metaboliti fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

Ma deher l-ebda effett fuq il-fertilità f'firien irġiel u nisa b'doži sa 600 mg/kg/gurnata li rriżultaw f'esponiment tliet darbiet akbar mill-esponiment bid-doża rakkomandata fil-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ġie rrapportat sturdament f'xi pazjenti waqt trattament b'reġimi li fihom raltegravir. L-isturdament jista' jinfluwenza l-hila ta' xi wħud mill-pazjenti biex isuqu u jhaddmu magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi provi kliniċi randomizzati raltegravir 400 mg darbtejn kuljum ingħata flimkien ma' reġimi ta' trattament ta' sfond fiss jew ottimizzati lil adulti li ma kinux irċevew trattament qabel (N=547) u li kienu rċevew trattament qabel (N=462) sa 96 ġimġha. 531 adult oħra li ma kinux irċevew trattament qabel irċevew 1,200 mg darba kuljum ma' emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate sa 96 ġimġha. Ara sezzjoni 5.1.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti matul kura kienu uġiġh ta' ras, dardir u uġiġh addominali. Ir-reazzjoni avversa serja rrapportata l-aktar komuni kienet is-sindromu ta' rikostituzzjoni immuni u raxx. Ir-rati ta' twaqqif ta' raltegravir minħabba reazzjonijiet avversi kienu 5 % jew inqas fil-provi kliniċi.

Rabdomijolosi kienet reazzjoni avversa sejra mhux komuni rrapportata fl-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' 400 mg darbtejn kuljum.

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati mill-investigaturi bħala relatati b'mod kawżali ma' raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra), kif ukoll reazzjonijiet avversi stabbiliti fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	herpes ġenitali, folliculite, gastroenterite, herpes simplex, infezzjoni virali b'herpes, herpes zoster, influwenza, axxess fil-glandoli tal-limfa, molluscum contagiosum, nasofaringite, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (wahdu jew f' kombinazzjoni ma' ART ohra)
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Mhux komuni	papilloma fil-gilda
Disturbi tad-demem u tas- sistema limfatika	Mhux komuni	anemija, anemija minhabba nuqqas ta' hadid, uġiġh fin-nodi limfatiċi, limfadenopatija, newtropenija, tromboċitopenja
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	sindrome tar-rikostituzzjoni immuni, sensittività eċċessiva għal mediċina, sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n- nutrizzjoni	komuni	tnaqqis fl-aptit
	Mhux komuni	kaxeksja, dijabete mellitus, dislipidemija, iperkolesterolemja, ipergliċemija, iperlipidemija, iperfaġġa, žieda fl-aptit, polidipsja, disturb fix- xaħam tal-ġisem
Disturbi psikjatriċi	Komuni	ħolm abnormali, insomnja, ħmar il-lejl, imġiba mhux normali, depressjoni
	Mhux komuni	disturb mentali, tentattivi ta' suwiċidju, ansjetà, stat konfużjonali, burdata depressa, depressjoni, dipressjoni maġġuri, insomnija tan-nofs, tibdil fil- burdata, attack ta' paniku, disturb fl-irqad, ħsibijiet ta' suwiċidju, komportament ta' suwiċidju (b' mod partikulari f' pazjenti li diġà jkollhom storja ta' mard psikjatriku)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	sturdament, uġiġh ta' ras, attivitá psikomotorja eċċessiva
	Mhux komuni	amnesija, sindromu tal-mini karpali, disturb konjittiv, disturb fl-attenzjoni, sturdament minhabba l-pożizzjoni, tibdil fis-sens tat-togħma, ipersomnija, ipoestesja, sfinit, indeboliment fil- memorja, emigranja, newropatija periferali, paraestesija, nġhas, uġiġh minhabba tensjoni, roġħda, irqad mhux ta' kwalitá tajba
Disturbi fl-għajnejn	Mhux komuni	indeboliment fil-vista
Disturbi fil-widnejn u fis- sistema labirintika	Komuni	vertiġini
	Mhux komuni	żarżir fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	palpitazzjonijiet, bradikardija fis-sinus, ekstrasistoles ventrikulari
Disturbi vaskulari	Mhux komuni	fawra ta' šhana, pressjoni għolja
Distrbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	disfonja, epistassi, kongestjoni nażali

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (wahdu jew f' kombinazzjoni ma' ART oħra)
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	distensjoni addominali, uġiġħ addominali, dijarea, gass, tqalligh, rimettar, dispepsja
	Mhux komuni	gastrite, skumdità addominali, uġiġħ addominali fin-naħa ta' fuq, sensitività addominali, skumdità anorettali, stitikezza, ħalq xott, skumdità epigastrika, duwodenite erusiva, tifwieq, mard ta' rifluss gastroesofageali, ġingivite, glossite, odinofaġja, pankreatite ulċera fl-istonku akuta, ulċera fl-istonku, emorragija fir-rektum
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	epatite, steatozi epatika, epatite alkoholika, insuffiċjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	raxx
	Mhux komuni	akne, alopeċja, dermatite akneiforme, ġilda xotta, eritema, facial wasting, iperidrosi, lipoatrofija, lipodistrofija akkwiziċa, lipoipertrofija, għaraq bil-lejl, prurigo, ħakk, ħakk ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx tal-ħakk, leżjoni fil-ġilda, urtikarja, xeroderma, sindrome ta' Stevens Johnson, raxx ikkawżat mill-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia u systemic symptoms</i>)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	artralġja, artrite, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ mal-ġnub, uġiġħ muskoluskeletriku, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fl-għonq, osteopenja, uġiġħ fl-estremitajiet, tendonite, rabdomijolisi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	insuffiċjenza tal-kliewi, nefrite interstizzjali, nefrolitijasi, nokturja, ċesta renali, indeboliment renali, nefrite tubulointerstizzjali
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	impotenza, ginekomastija, sintomi tal-menopawsa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni	astenja, għeja, deni
	Mhux komuni	skumdità fis-sider, tregħid, edema tal-wiċċ, zieda fit-tessut tax-xaham, thossok trid tiċċaqlaq, telqa, massa taħt ix-xedaq t' isfel, edema periferali, uġiġħ, deni

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra)
Investigazzjonijiet	Komuni	żieda f'alanine aminotransferase, limfoċiti atipiči, żieda f'aspartate aminotransferase, żieda tal-trigliceridi fid-demm, żieda fil-lipase, żieda fl-amylase tal-frixa fid-demm
	Mhux komuni	tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili assoluti, żieda fl-alkaline phosphatase, tnaqqis fl-albumina fid-demm, żieda tal-amylase fid-demm, żieda fil-bilirubina fid-demm, żieda tal-kolesterol fid-demm, żieda tal-kreatinina fid-demm, żieda taz-zokkor fid-demm, żieda tan-nitroġenu fl-urea fid-demm, żieda fil-creatine phosphokinase, żieda fil-glukosju fid-demm waqt is-sawm, glukosju fl-awrina preżenti, żieda fil-lipoproteina ta' densità għolja, żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali, żieda fil-lipoproteina ta' densità baxxa, l-ghadd ta' plejtlits imnaqqa, pożittiv għal ċelluli homor tad-demm fl-awrina, żieda fiċ-ċirkonferenza tal-qadd, żieda fil-piż, l-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demm imnaqqa
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi procedura	Mhux komuni	doża eċċessiva aċċidentali [†]

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Kienu rrapportati kanċers f'pazjenti li diġà kienu rċevew it-trattament u f'pazjenti li ma kinux irċevew trattament qabel li bdew b'raltegravir flimkien ma' sustanzi retrovirali oħra. It-tipi u r-rati ta' kanċers speċifiċi kienu daww mistennija f'popolazzjoni immunodefiċjenti bil-bosta. Ir-riskju ta' żvilupp tal-kanċer f'dawn l-istudji kien simili fil-gruppi li rċevew raltegravir u fil-gruppi li rċevew is-sustanzi tat-tqabbil.

Anormalitajiet tal-laboratorju ta' grad 2-4 fil-*creatine kinase* ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'raltegravir. Ġew irrappurtati mijopatija u rabdomijolisi. Għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li kellhom mijopatija jew rabdomijolisi fil-passat jew li għandhom xi predispożizzjonijiet inkluż prodotti mediċinali assoċjati ma' dawn il-kundizzjonijiet (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufin b'mod ġenerali, mard tal-HIV avanzat jew espożizzjoni fit-tul għal terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni (CART). Il-frekwenza ta' dan għadha mhux magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni qawwija fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali kkombinata (CART), tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi mingħajr sintomi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bhall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Għal kull waħda minn dawn ir-reazzjonijiet avversi kliniċi li ġejjin kien hemm mill-inqas darba fejn l-okkorrenza kienet serja: erpete ġenitali, anemija, sindrome ta' rikostituzzjoni immuni, depressjoni, disturb mentali, attentat ta' suwiċidju, gastrite, epatite, insuffiċjenza tal-kliewi, doża eċċessiva aċċidentali.

Fi studji kliniċi ta' pazjenti li diġà ħadu kura qabel, raxx, kienet x'kienet il-kawża tiegħu, kien osservat b'mod aktar komuni bi skedi li kien fihom raltegravir u darunavir meta mqabbla ma' daww li kien

fihom raltegravir mingħajr darunavir jew darunavir mingħajr raltegravir. Raxx li kien ikkunsidrat marbut mal-medicina mill-investigatur sehh b'rati simili. Ir-rati ta' raxx aġġustati skont l-esponiment (kienet x'kienet il-kawża) kienu ta' 10.9, 4.2, u 3.8 għal kull 100 sena ta' pazjent (PYR - *patient-years*), rispettivament; u għal raxx marbut mal-medicina kienu ta' 2.4, 1.1, u 2.3 għal kull 100 PYR, rispettivament. Ir-raxxijiet osservati fi studji kliniċi kienu minn hfief sa moderati fil-qawwa tagħhom u ma wasslux biex it-terapija titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B u/jew tal-epatite Ċ

Fil-provi kliniċi, kien hemm 79 pazjent ko-infettati bl-epatite B, 84 ko-infettati bl-epatite Ċ, u 8 pazjenti ko-infettati bl-epatite B u Ċ li ġew ittrattati b'raltegravir flimkien ma' aġenti oħra għall-HIV-1. B'mod ġenerali, il-profil ta' sigurtà ta' raltegravir f'pazjenti b'infazzjoni fl-istess hin bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ kien simili għal dak f'pazjenti mingħajr infazzjoni fl-istess hin bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ, għalkemm ir-rati tal-abnormalitajiet fl-AST u fl-ALT kienu kemxejn oghla fis-sottogrupp ko-infettati bil-virus tal-epatite B u/jew tal-epatite Ċ.

Mas-96 ġimgħa fil-pazjenti li diġà kienu rċevew it-trattament, anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 2 jew oghla li jirrappreżentaw Grad ta' taħzin mil-linja bażi tal-AST, ALT jew bilirubina totali sehhew f'29%, 34% u 13%, rispettivament, tal-pazjenti infettati fl-istess hin ittrattati b'raltegravir meta mqabbla ma' 11%, 10% u 9% tal-pazjenti l-oħra kollha ttrattati b'raltegravir. Mal-240 ġimgħa fil-pazjenti li ma kinux irċevew it-trattament qabel, anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 2 jew oghla li jirrappreżentaw Grad ta' taħzin mil-linja bażi tal-AST, ALT jew bilirubina totali sehhew fi 22%, 44% u 17%, rispettivament, tal-pazjenti infettati fl-istess hin ittrattati b'raltegravir, meta mqabbla ma' 13%, 13% u 5% tal-pazjenti l-oħra kollha ttrattati b'raltegravir.

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 18-il sena

Raltegravir ġie studjat f'126 tifel/tifla u adolexxent/a ta' bejn 2 u 18-il sena, infettati bl-HIV-1, li kienu rċevew trattament antiretrovirali qabel, f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali oħra f'IMPAACT P1066 (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Minn dawn il-126 pazjent/a, 96 irċevew id-doża rakkomandata ta' raltegravir.

F'dawn is-96 tifel/tifla u adolexxent/a, sa Ġimgħa 48 il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi relatati mal-medicina kienu komparabbli ma' dawk osservati fl-adulti.

Pazjent wiehed esperjenza reazzjonijiet avversi kliniċi relatati mal-medicina ta' attività psikomotorja eċċessiva, imġiba mhux normali u nuqqas ta' rقاد, ta' Grad 3; pazjent wiehed esperjenza raxx allergiku serju relatat mal-medicina, ta' Grad 2.

Pazjent wiehed esperjenza abnormalitajiet tal-laboratorju relatati mal-medicina, AST ta' Grad 4 u ALT ta' Grad 3, li kienu kkunsidrati bħala serji.

Trabi tat-twelid u tfal zġħar ta' 4 ġimgħat sa inqas minn sentejn

Raltegravir ġie studjat ukoll f'26 tarbija u tfal zġħar ta' bejn 4 ġimgħat sa inqas minn sentejn infettati b'HIV-1, f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn f'IMPAACT P1066 (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

F'dawn is-26 tarbija u tfal zġħar, il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi relatati mal-medicina sa Ġimgħa 48 kienu komparabbli ma' dawk osservati fl-adulti.

Pazjent wiehed esperjenza raxx allergiku serju relatat mal-medicina ta' Grad 3 li rrizulta fil-waqfien tal-kura.

Trabi tat-twelid esposti għall-HIV-1

F'IMPAACT P1110 (ara sezzjoni 5.2), it-trabi elegibbli kienu tal-inqas 37 ġimgħa gestazzjoni u tal-inqas 2 kg fil-piż. Sittax(16)-il tarbija tat-twelid irċievew 2 doži ta' ISENTRESS fl-ewwel ġimgħtejn tal-ħajja, u 26 tarbija tat-twelid irċievew 6 ġimgħat ta' dozagg kuljum; kollha ġew segwiti għal

24 ġimgħa. Ma kien hemm l-ebda esperjenza avversa klinika relatata mal-mediċina u kien hemm tliet esperjenzi avversi tal-laboratorju relatati mal-mediċina (wahda newtrogenija tranzitorja ta' Grad 4 f'individwu li rċieva prevenzjoni ta' trasmissjoni mill-omm għall-wild (PMTCT) li fiha zidovudine, u żewġ żidiet fil-bilirubina (wahda kull wiehed, Grad 1 u Grad 2) li ġew ikkunsidrati mhux serji u li ma kinux jeħtieġu terapija speċifika).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda informazzjoni speċifika disponibbli fuq it-trattament ta' doża eċċessiva b'raltegravir.

Fl-eventwalità ta' teħid ta' doża eċċessiva, huwa raġjonevoli li jintużaw miżuri standard ta' appoġġ, eż. tneħħija ta' materjal mhux assorbit minn ġol-passaġġ gastrointestinali, monitoraġġ kliniku (inkluż il-kisba ta' elettrokardjogramma), u bidu ta' terapija ta' appoġġ jekk meħtieġa. Għandu jiġi kkunsidrat li raltegravir huwa ppreżentat għall-użu kliniku bħala l-melħ tal-potassju. Għadu mhux magħruf kemm raltegravir huwa dijalizzabbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għal użu sistemiku, inibituri tal-integrasi, Kodiċi ATC: J05AJ01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Raltegravir huwa inibitur tat-trasferiment tal-istrand integrasi attiv kontra l-Virus tal-Immunodeficijenza Umana (HIV-1). Raltegravir jimpedixxi l-attività katalitika ta' integrasi, enzima kkodifikata tal-HIV li hija meħtieġa għar-replikazzjoni virali. Impediment ta' integrasi ma jhallix id-dhul kovalenti, jew integrazzjoni, tal-ġenom tal-HIV għal ġol-ġenom taċ-ċellola ospiti. Ġenomi tal-HIV li jonqsu milli jintegraw ma jistgħux jidderieġu l-produzzjoni ta' partikuli virali infettivi ġodda, allura impediment ta' integrazzjoni ma jhallix propagazzjoni tal-infezzjoni virali.

Attività antivirali *in vitro*

Koncentrazzjonijiet ta' raltegravir fi 31 ± 20 nM irriżultaw f'impediment ta' 95% (IC_{95}) tar-replikazzjoni virali (meta mqabbla ma' kultura infettata bil-virus mhux ittrattata) f'kulturi ta' ċelloli T-limfojde umani infettati b'H9IIIB, varjant HIV-1 tal-linja taċ-ċellola adatta. Barra minn hekk, raltegravir impedixxa r-replikazzjoni virali f'kulturi ta' ċelloli mononukleari tad-demmi periferali umani attivati b'mitoġen, infettati b'izolati kliniċi primarji differenti tal-HIV-1, inklużi izolati minn 5 sottotipi mhux B, u izolati reżistenti għal inibituri ta' reverse transcriptase u inibituri protease. F'assaġġ ta' infezzjoni b'ċiklu wiehed, raltegravir impedixxa l-infezzjoni ta' 23 izolati tal-HIV li jirrappreżentaw 5 sottotipi mhux B u ħames forom rikombinanti ċirkolatorji b'valuri IC_{50} li jvarjaw minn 5 sa 12 nM.

Reżistenza

Il-biċċa l-kbira tal-virusijiet izolati minn pazjenti li raltegravir ma ħadimx fuqhom kellhom livell għoli ta' reżistenza għal raltegravir li rriżultat mit-tfaċċar ta' żewġ bidliet jew aktar f'integrasi. Il-biċċa l-kbira kellhom *signature mutation* fl-aċidu amminiku 155 (N155 inbidel għal H), l-aċidu amminiku 148 (Q148 inbidel għal H, K, jew R), jew l-aċidu amminiku 143 (Y143 inbidel għal H, C, jew R), flimkien ma' bidla wahda jew aktar addizzjonali ta' integrasi (e.g., L74M, E92Q, T97A, E138A/K,

G140A/S, V151I, G163R, S230R). Is-*signature mutations* inaqqsu s-suxxettibilità virali għal raltegravir, u ż-zieda ta' bidliet oħra tirriżulta f'aktar tnaqqis fis-suxxettibilità għal raltegravir. Fatturi li naqqsu l-probabbiltà li tiġi żviluppata reżistenza kienu jinkludu *viral load* bażika aktar baxxa u l-użu ta' sustanzi antiretrovirali attivi oħra. Mutazzjonijiet li jikkonferixxu reżistenza għal raltegravir ġeneralment jikkonferixxu wkoll reżistenza għall-inibitur ta' trasferiment tal-faxxa ta' integrase elvitegravir. Mutazzjonijiet f'amino acid 143 jikkonferixxu reżistenza akbar għal raltegravir milli għal elvitegravir, u l-mutazzjoni E92Q tikkonferixxi reżistenza akbar għal elvitegravir milli għal raltegravir. Il-virusijiet li jheggu mutazzjoni f'amino acid 148, flimkien ma' mutazzjoni ta' reżistenza ta' raltegravir waħda jew aktar, jista' jkollhom ukoll reżistenza klinikament sinifikanti għal dolutegravir.

Esperjenza klinika

L-evidenza tal-effikaċja ta' raltegravir kienet ibbażata fuq l-analiżi tad-dejta ta' 96 ġimgħa minn żewġ provi randomizzati, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo (BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2, Protokoll 018 u 019) fuq pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li diġà rċewew trattament antiretrovirali qabel u l-analiżi tad-dejta ta' 240 ġimgħa minn prova randomizzata, double blind, ikkontrollata bis-sustanza attiva (STARTMRK, Protokoll 021) fuq pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li ma rċewew trattament antiretrovirali qabel.

Effikaċja

Pazjenti adulti li diġà rċewew it-trattament qabel

BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2 (provi multi-ċentri, randomizzati, *double-blind*, ikkontrollati bil-plaċebo) jevalwaw is-sigurtà u l-attività antiretrovirali ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum vs. plaċebo f'kombinazzjoni ma' terapija ta' sfond ottimizzata (OBT), f'pazjenti infettati bl-HIV, ta' 16-il sena jew akbar, b'reżistenza iddokumentata għal mill-anqas medicina waħda minn kull waħda minn 3 klassijiet (NRTIs, NNRTIs, PIs) ta' terapiji antiretrovirali. Qabel ir-randomizzazzjoni, l-OBT intgħażlu mill-investigatur fuq il-baži tal-istorja preċedenti tal-pazjent, kif ukoll fuq il-baži tal-ittejtjar tar-reżistenza virali ġenotipika u fenotipika fil-linja baži.

Id-demografiċi tal-pazjenti (sess, età u razza) u l-karatteristiċi fil-linja baži kienu komparabbli bejn il-gruppi li rċewew raltegravir 400 mg darbtejn kuljum. u l-plaċebo. Il-pazjenti kellhom espożizzjoni minn qabel għal medjan ta' 12-il antiretrovirali għal medjan ta' 10 snin. Fl-OBT intuża medjan ta' 4 ARTs.

Riżultati ta' analiżi ta' ġimgħa 48 u ġimgħa 96

Ir-riżultati fit-tul (Ġimgħa 48 u Ġimgħa 96) għall-pazjenti fuq id-doża rrakkomandata ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum mill-istudji BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2 miġburin flimkien huma murija f'tabella 2.

Tabella 2
Riżultati tal-Effikaċja f'Ġimghat 48 u 96

BENCHMRK 1 u 2 Miġburin Fimkien	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
HIV-RNA perċentwali < 400 kopja/mL (95% CI)				
Il-pazjenti kollha [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Karatteristika tal-Linja bażi [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100,000 kopja/mL	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 ċellola/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Puntegġ tas-sensittività (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 u oghla	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNA perċentwali < 50 kopja/mL (95% CI)				
Il-pazjenti kollha [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Karatteristika tal-Linja bażi [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100,000 kopja/mL	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 ċellola/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Puntegġ tas-Sensittività (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 u oghla	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

Parametru	Ġimgħa 48		Ġimgħa 96	
	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Bidla Medja fiċ-Ċelloli CD4 (95% CI), ċelloli/mm³				
Il-pazjenti kollha [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Karatteristiċi tal-Linja bażi [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100,000 kopja/mL	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 ċellola/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Puntegġ tas-sensittività (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 u ogħla	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Pazjent li ma jtemmx it-trattament huwa imputazzjoni ta' falliment: il-pazjenti li waqfu qabel iż-żmien huma imputati bhala falliment wara. Huma rrapportati l-perċentwali ta' pazjenti b'rispons u l-intervall ta' kunfidenza (CI) relatat ta' 95%.

[‡] Għal analiżi skont il-fatturi pronjożiċi, il-fallimenti viroloġiċi ġew avanzati għal perċentwali < 400 u 50 kopja/mL. Għall-bidliet medji fil-CD4, intuża l-*carry-forward* tal-linja bażi għall-fallimenti viroloġiċi.

[§] Il-Puntegġ tas-Sensittività Ġenotipika (GSS) ġie definit bhala l-ARTs orali totali fit-terapija ta' sfond ottimizzata (OBT) li għalihom iżolat virali ta' pazjent wera sensittività ġenotipika bbażata fuq test tar-reżistenza ġenotipika. L-użu ta' enfuvirtide f'OBT f'pazjenti li ma kinux hadu enfuvirtide qabel ġie meqjus bhala mediċina attiva waħda f'OBT. Bl-istess mod, l-użu ta' darunavir f'OBT f'pazjenti li ma hadux darunavir qabel ġie meqjus bhala mediċina attiva waħda f'OBT.

Raltegravir lahaq risponsi viroloġiċi (permezz tal-metodu Mhux Mlesti = Falliment) għal HIV RNA < 50 kopja/mL f'61.7% tal-pazjenti f'Ġimgħa 16 u 62.1% f'Ġimgħa 48 u f'57.0% f'Ġimgħa 96. Xi pazjenti esperjenzaw *rebound* virali bejn Ġimgħa 16 u Ġimgħa 96. Fatturi assoċjati ma' falliment jinkludu *viral load* b'linja bażi ta' riferiment għoli u OBT li ma kinetx tinkludi tal-anqas sustanza attiva qawwija waħda.

Qalba għal raltegravir

L-istudji SWITCHMRK 1 u 2 (Protokoll 032 u 033) evalwaw pazjenti infettati bl-HIV li rċevew terapija soppressiva (HIV RNA tal-iskrining < 50 kopja/mL; reġim stabbli > 3 xhur) b'lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 pilloli darbtejn kuljum u mill-anqas 2 inibituri nucleoside reverse transcriptase u ġew randomizzati 1:1 biex ikomplu lopinavir (+) ritonavir 2 pilloli darbtejn kuljum (n=174 u n=178, rispettivament) jew jissostitwixxu lopinavir (+) ritonavir b'raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (n=174 u n=176, rispettivament). Ma kinux esklużi pazjenti bi storja preċedenti ta' falliment viroloġiku u n-numru tat-terapiji antiretrovirali preċedenti ma kienx limitat.

Dawn l-istudji twaqqfu wara l-analiżi tal-effikaċja primarja f'Ġimgħa 24 minhabba li naqsu li juru non-inferjorità ta' raltegravir fil-konfront ta' lopinavir (+) ritonavir. Fiż-żewġ studji f'Ġimgħa 24, it-trażzin tal-HIV RNA għal inqas minn 50 kopja/mL ġie miżmum f'84.4% tal-grupp li kien qiegħed jieħu raltegravir meta mqabbel ma' 90.6% tal-grupp li kien qiegħed jieħu lopinavir (+), (Min ma komplix it-trattament = Falliment). Ara sezzjoni 4.4 dwar il-ħtieġa li jingħata raltegravir ma' żewġ sustanzi attivi oħrajn.

Pazjenti adulti li ma rċevewx it-trattament qabel

STARTMRK (prova b'aktar minn ċentru wiehed, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bis-sustanza attiva) evalwat is-sigurtà u l-attività antiretrovirali ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum vs. efavirenz 600 mg fil-hin tal-irqad, f'kombinazzjoni ma' emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate, f'pazjenti infettati bl-HIV li ma rċevewx trattament qabel, li kellhom HIV RNA > 5,000 kopja/mL. Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata bil-livell tal-HIV RNA fl-iskrining ($\leq 50,000$ kopja/mL; u $> 50,000$ kopja/mL) u bl-istatus tal-epatite B jew Ċ (pożittiv jew negattiv).

Id-demografici tal-pazjenti (sess, età u razza) u l-karatteristiċi bażiċi kienu komparabbli bejn il-grupp li kien qiegħed jirċievi raltegravir 400 mg darbtejn kuljum u l-grupp li kien qiegħed jirċievi efavirenz 600 mg fil-hin tal-irqad.

Analizi tar-riżultati ta' ġimgħa 48 u ġimgħa 240

Rigward l-iskop primarju finali tal-effikaċja, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu RNA ta' HIV < 50 kopja/mL f'Ġimgħa 48 kien ta' 241/280 (86.1%) fil-grupp li kien qed jirċievi raltegravir u ta' 230/281 (81.9%) fil-grupp li kien qed jirċievi efavirenz. Id-differenza fil-kura (raltegravir – efavirenz) kienet ta' 4.2% b'95% CI assoċjat ta' (-1.9, 10.3) li jstabilixxi li raltegravir huwa 'mhux inferjuri' għal efavirenz (valur p għal fatt li 'mhux inferjuri' < 0.001). F'ġimgħa 240, id-differenza fil-kura (raltegravir – efavirenz) kienet ta' 9.5% b'95% CI assoċjat ta' (1.7, 17.3). Ir-riżultati f'Ġimgħa 48 u f'Ġimgħa 240 għal pazjenti fuq id-doża rrakkomandata ta' 400 mg ta' raltegravir darbtejn kuljum minn STARTMRK qed jintwerew fit-Tabella 3.

Tabella 3
Riżultat tal-Effikaċja f'Ġimgħa 48 u f'Ġimgħa 240

Studju STARTMRK	48 Ġimgħa		240 Ġimgħa	
	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal- irqad (N = 282)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal- irqad (N = 282)
Perċentwali HIV-RNA < 50 kopja/mL (95% CI)				
Il-pazjenti kollha [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Karatteristika tal-linja bażi [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100,000 kopja/mL	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 ċellola/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Sottotip Virali Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Non-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Bidla Medja fiċ-Ċelloli CD4 (95% CI), ċelloli/mm³				
Il-pazjenti kollha [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Karatteristika tal-Linja Bażi [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100,000 kopja/mL	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 ċellola/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)

Studju STARTMRK	48 Ġimgha		240 Ġimgha	
	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal- irqad (N = 282)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal-irqad (N = 282)
Sottotip Virali Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Pazjent li ma jtemmx it-trattament huwa imputazzjoni ta' falliment: il-pazjenti li waqfu qabel iż-żmien huma imputati bhala falliment wara. Huma rrapportati l-perċentwali ta' pazjenti b'rispons u intervall ta' kunfidenza (CI) relatat ta' 95%.

‡ Għal analiżi skont il-fattori pronjożtiċi, il-fallimenti viroloġiċi ġew avanzati għal perċentwali < 50 u 400 kopja/mL. Għall-bidliet medji fil-CD4, intuża l-carry-forward tal-linja bażi għall-fallimenti viroloġiċi.

Noti: L-analiżi hija bbażata fuq id-dejta kollha disponibbli.
raltegravir u efavirenz ingħataw ma' emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate.

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 18-il sena

IMPAACT P1066 huwa prova b'aktar minn ċentru wiehed, open label ta' Fażi I/II biex tevalwa l-profil farmakokinetiku, is-sigurtà, it-tollerabbiltà, u l-effikaċja ta' raltegravir fi tfal infettati bl-HIV. Dan l-istudju rreġistra 126 tifel/tifla u adolexxent/a, ta' bejn 2 u 18-il sena, li kienu rċevew it-trattament qabel. Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-età, billi l-ewwel ġew irreġistrati l-adolexxenti u mbagħad suċċessivament it-tfal iżgħar. Il-pazjenti rċevew jew il-formulazzjoni tal-pillola ta' 400 mg (6 sa 18-il sena) jew il-formulazzjoni tal-pillola li tomgħodha (2 sa inqas minn 12-il sena). Raltegravir ingħata b'reġim fl-isfond ottimizzat.

L-istadju inizjali ta' sejbien tad-doża kien jinkludi evalwazzjoni farmakokinetika intensiva. L-għażla tad-doża kienet ibbażata fuq il-kisba ta' esponiment ta' raltegravir fil-plażma u konċentrazzjoni minima simili għal dawk li jidhru fl-adulti, u sigurtà fuq perjodu qasir aċċettabbli. Wara l-għażla tad-doża, kienu rreġistrati pazjenti addizzjonali għall-evalwazzjoni tas-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja fuq perjodu fit-tul. Mill-126 pazjent, 96 irċevew id-doża rakkomandata ta' raltegravir (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 4

Karatteristiċi fil-Linja Bażi u Riżultati tal-Effikaċja fil-Ġimghat 24 u 48 minn IMPAACT P1066 (2 sa 18-il sena)

Parametru	Popolazzjoni bid-doża finali	
	N=96	
Karatteristiċi demografiċi		
Età (sinn), medjan [medda]	13 [2 – 18]	
Sess Maskili	49%	
Razza		
Kawkasi	34%	
Suwed	59%	
Karatteristiċi fil-Linja Bażi		
HIV-1 RNA fil-plażma (log ₁₀ kopji/mL), medja [medda]	4.3 [2.7 - 6]	
Għadd ta' ċelloli CD4 (ċelloli/mm ³), medjan [medda]	481 [0 – 2361]	
Perċentwali ta' CD4, medjan [medda]	23.3% [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100,000 kopja/mL	8%	
CDC HIV kategorija B jew C	59%	
Użu preċedenti ta' ART skont il-Klassi		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Rispons	Ġimgha 24	Ġimgha 48
Kisbu tnaqqis ta' ≥1 log ₁₀ HIV RNA mil-linja bażi jew <400 kopja/mL	72%	79%

Parametru	Popolazzjoni bid-doża finali	
	N=96	
Kisbu HIV RNA ta' <50 kopja/mL	54%	57%
Żieda medja fl-għadd ta' ċelloli CD4 (%) mil-linja bażi	119 ċelluli/mm ³ (3.8%)	156 ċelluli/mm ³ (4.6%)

Tfal żgħar u trabi ta' 4 ġimghat jew inqas minn sentejn

IMPAACT P1066 irregistra fih ukoll tfal żgħar u trabi ta' inqas minn sentejn infettati bl-HIV li qabel kienu rċevew terapija antiretrovirali jew bħala profilassi għall-prevenzjoni ta' trasmissjoni mill-omm għall-wild (PMTCT) u/jew bħala terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV. Raltegravir ingħata bħala granuli għal formolazzjoni ta' sospensjoni orali mingħajr ma tqies l-ikel f'kombinazzjoni ma' skeda ta' sfond ottimizata li kienet tinkludi lopinavir flimkien ma' ritonavir f'żewġ terzi tal-pazjenti.

Tabella 5

Karatteristiċi tal-Linja Bażi u Riżultati tal-Effikaċja fil-Ġimghat 24 u 48 minn IMPAACT P1066 (4 ġimghat għal inqas minn sentejn)

Parametru	N=26	
Demografiċi		
Età (ġimghat), medjan [medda]	28 [4 -100]	
Sess Maskili	65%	
Razza		
Kawkasjana	8%	
Sewda	85%	
Karatteristiċi tal-Linja Bażi		
Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ kopji/mL), medja [medda]	5.7 [3.1 - 7]	
Għadd taċ-ċelloli CD4 (ċelloli/mm ³), medjan [medda]	1,400 [131 -3,648]	
CD4 perċentwal, medjan [medda]	18.6% [3.3 - 39.3]	
HIV-1 RNA >100,000 kopja/mL	69%	
CDC HIV kategorija B jew Ċ	23%	
ART Preċedenti Uża skont il-Klassi		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Rispons		
Miksub tnaqqis ≥1 log ₁₀ HIV RNA mil-linja bażi jew <400 kopja/mL	Ġimgha 24	Ġimgha 48
	91%	85%
Miksuba HIV RNA <50 kopja/mL	43%	53%
Żieda fl-għadd taċ-ċelloli CD4 medju (%) mil-linja bażi	500 ċellola/mm ³ (7.5%)	492 ċellola/mm ³ (7.8%)
Indeboliment viroloġiku		
Li ma weġibx	Ġimgha 24	Ġimgha 48
	0	0
B'rikaduta	0	4
Numru b'ġenotip disponibbli*	0	2

*Pazjenti wieħed kellu mutazzjoni fil-pożizzjoni 155.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Kif muri f'voluntiera b'saħħithom li ngħataw dozi orali singoli ta' raltegravir fuq stonku vojta, raltegravir jiġi assorbit malajr b' t_{max} ta' madwar 3 sigħat wara d-doża. L-AUC u s- C_{max} ta' raltegravir jiżiedu proporzjonalment fuq il-firxa tad-doża ta' 100 mg sa 1600 mg. Is- $C_{12\text{ hr}}$ ta' raltegravir tiżdied proporzjonalment fuq il-firxa tad-doża 100 mg sa 800 mg u tiżdied xi ffit anqas mid-doża

proporzjonalment fuq il-firxa tad-doża 100 mg sa 1600 mg. Il-proporzjonalità tad-doża ma gietx stabbilita fil-pazjenti.

B'doża ta' darbtejn kuljum, l-istat farmakokinetiku fiss jinkiseb malajr, fi żmien madwar l-ewwel jumejn tat-tehid tad-doża. Hemm minn ftit sa l-ebda akkumulazzjoni fl-AUC jew fis- C_{max} u evidenza ta' ftit akkumulazzjoni fis- $C_{12\text{ hr}}$. Il-bijodisponibilità assoluta ta' raltegravir ma gietx stabbilita.

Raltegravir jista' jinghata mal-ikel jew fuq stonku vojta. Raltegravir gie mogħti mingħajr konsiderazzjoni għall-ikel fl-istudji pivotali dwar is-sigurtà u l-effikaċja fuq pazjenti pożittivi għall-HIV. L-għoti ta' diversi doži ta' raltegravir wara ikla li kien fiha kontenut moderat ta' xaħam ma affettwax l-AUC ta' raltegravir fi grad klinikament sinifikanti, b'żieda ta' 13% meta mqabbel mas-sawm. Il- $C_{12\text{ hr}}$ ta' raltegravir kienet 66% oghla u l- C_{max} kienet 5% oghla wara ikla b'kontenut moderat ta' xaħam meta mqabbel mas-sawm. L-għoti ta' raltegravir wara ikla b'kontenut għoli ta' xaħam żied l-AUC u l- C_{max} b'madwar darbtejn u żied il- $C_{12\text{ hr}}$ b'4.1 darbiet. L-għoti ta' raltegravir wara ikla b'kontenut baxx ta' xaħam naqqas l-AUC u l- C_{max} b'46% u 52%, rispettivament; il- $C_{12\text{ hr}}$ baqa' Prattikament mhux mibdul. L-ikel jidher li jżid il-varjabilità farmakokinetika meta mqabbel mas-sawm.

B'mod ġenerali, kienet osservata varjabilità konsiderevoli fil-farmakokinetiċi ta' raltegravir. Għall- $C_{12\text{ hr}}$ osservat f'BENCHMRK 1 u 2, il-koeffiċjent tal-varjazzjoni (CV) għall-varjabilità bejn persuna u oħra = 212% u CV għall-varjabilità fl-istess persuna = 122%. Is-sorsi tal-varjabilità jistgħu jinkludu differenzi fl-għoti fl-istess hin mal-ikel u mediċini konkomitanti.

Distribuzzjoni

Raltegravir huwa madwar 83% marbut mal-proteina fil-plażma fuq firxa ta' koncentrazzjoni ta' 2 sa 10 μM .

Raltegravir malajr għadda mis-sekonda fil-firien, iżda ma ppenetrax il-moħħ b'xi ammonti sinifikanti.

F'żewġ studji ta' pazjenti infettati bl-HIV-1 li rċievew 400 mg raltegravir darbtejn kuljum, raltegravir instab faċilment fil-fluwidu tal-moħħ u tas-sinsla. Fl-ewwel studju (n=18), il-koncentrazzjoni medjana fil-fluwidu tal-moħħ u s-sinsla kienet ta' 5.8% (medda minn 1 sa 53.5%) tal-koncentrazzjoni korrispondenti fil-plażma. Fit-tieni studju (n=16), il-koncentrazzjoni medjana fil-fluwidu tal-moħħ u s-sinsla kienet ta' 3% (medda minn 1 sa 61%) tal-koncentrazzjoni korrispondenti fil-plażma. Dawn il-proporzjonijiet medjana huma madwar 3 sa 6 darbiet aktar baxxi mill-proporzjon hieles ta' raltegravir fil-plażma.

Bijotrasformazzjoni u eskrezzjoni

Il-half-life terminali apparenti huwa ta' madwar 9 sigħat, b'half-life ta' α -phase iqsar (~1 siegħa) li tammonta għal hafna mill-AUC. Wara l-għoti ta' doża orali ta' raltegravir radjutikkettat, madwar 51 sa 32% tad-doża giet eliminata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Fl-ippurgar, kien hemm biss raltegravir, li l-parti l-kbira minnu x'aktarx li tiġi minn idrolizi ta' raltegravir-glucuronide merħi fil-bajl kif osservat fi speċijiet ta' qabel l-użu kliniku. Żewġ komponenti, jiġifieri raltegravir u raltegravir-glucuronide, instabu fl-awrina u kkontribwixxew għal madwar 9 u 23% tad-doża, rispettivament. L-entità maġġura li kienet qed tiċċirkola kienet raltegravir u din irrapprezentat madwar 70% tar-radjuattività totali; ir-radjuattività li baqgħet fil-plażma kienet irrapprezentata minn raltegravir-glucuronide. Studji b'inibituri kimiċi iżoformi-selettivi u cDNA-expressed UDP-glucuronosyltransferases (UGT) juru li UGT1A1 hija l-enzima ewlenija responsabbli għal formazzjoni ta' raltegravir-glucuronide. B'hekk, id-dejta tindika li l-mekkanizmu ta' eliminazzjoni maġġur ta' raltegravir fil-bnedmin huwa glukuronidazzjoni medjata minn UGT1A1.

Polymorfiżmu UGT1A1

Fi tqabbil ta' 30 sugġett b'genotip *28/*28 ma' 27 sugġett b'genotip ta' tip selvaġġ, il-proporzjon tal-medja ġeometrika (90% CI) ta' AUC kien 1.41 (0.96, 2.09) u l-proporzjon tal-medja ġeometrika ta' $C_{12\text{ hr}}$ kien 1.91 (1.43, 2.55). Aġġustament fid-doża mhuwiex meqjus neċessarju f'sugġetti b'attività UGT1A1 innaqqsa minhabba polimorfiżmu ġenetiku.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Fuq il-bażi ta' studju għat-tqabbil tal-formulazzjoni fuq voluntiera adulti b'saħħithom, il-pillola li tomgħodha u l-granuli għal sospensjoni orali għandhom bijodisponibbiltà orali akbar meta mqabbla mal-pillola ta' 400 mg. F'dan l-istudju, l-għoti tal-pillola li tomgħodha ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam wassal għal tnaqqis medju ta' 6% fl-AUC, tnaqqis ta' 62% fis- C_{max} , u żieda ta' 188% fis- C_{12hr} meta mqabbel mal-għoti fuq stonku vojta. L-għoti tal-pillola li tomgħodha ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam ma jaffettwax il-farmakokinetiċi ta' raltegravir b'mod klinikament sinifikanti u l-pillola li tomgħodha tista' tingħata mingħajr konsiderazzjoni għall-ikel. L-effett tal-ikel fuq il-granuli għal formulazzjoni ta' sospensjoni orali ma ġiex studjat.

Tabella 6 turi l-parametri farmakokinetiċi fil-pillola ta' 400 mg, il-pillola li tomgħodha, u l-granuli għal sospensjoni orali, skont il-piż tal-ġisem.

Tabella 6: Parametri Farmakokinetiċi ta' Raltegravir IMPAACT P1066
Wara l-Għoti tad-Doži f'Sezzjoni 4.2 (minbarra trabi tat-twelid)

Piż tal-ġisem	Formulazzjoni	Doża	N*	Medja ġeometrika (%CV†) AUC _{0-12hr} (µM•sighat)	Medja ġeometrika (%CV†) C _{12hr} (nM)
≥ 25 kg	Pillola miksija b'rita	400 mg darbtejn kuljum	18	14.1 (121%)	233 (157%)
≥ 25 kg	Pillola li tomgħodha	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ara t-tabelli tad-dożaġġ għall-pillola li tomgħodha	9	22.1 (36%)	113 (80%)
11 sa inqas minn 25 kg	Pillola li tomgħodha	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ara t-tabelli tad-dożaġġ għall-pillola li tomgħodha	13	18.6 (68%)	82 (123%)
3 sa inqas minn 20 kg	Sospensjoni orali	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ara t-tabelli tad-dożaġġ għall-pillola li tomgħodha	19	24.5 (43%)	113 (69%)

*Numru ta' pazjenti b'riżultati ta' farmakokinetika (PK) intensiva fid-doża finali rakkomandata.
†Koeffiċjent ġeometriku tal-varjazzjoni.

Anzjani

Ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti tal-età fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir f'suġġetti b'saħħithom u f'pazjenti b'infezzjoni tal-HIV-1 fuq il-medda ta' etajiet studjata (19 sa 84 sena, bi ftit individwi li kellhom aktar minn 65 sena).

Sess, razza u BMI

Ma kien hemm ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti minhabba s-sess, razza jew indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) fl-adulti.

Indeboliment tal-kliwi

L-eliminazzjoni mill-kliwi ta' prodott mediċinali mhux mibdul hija mogħdija ta' eliminazzjoni minuri. Fl-adulti, ma kien hemm l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliwi serju u suġġetti f'saħħithom (ara sezzjoni 4.2). Minhabba li l-punt kemm raltegravir jista' jkun dijallizzabbli m'huwiex magħruf, dożaġġ qabel sessjoni ta' dijaliżi għandu jġi evitat.

Indeboliment epatiku

Raltegravir huwa eliminat primarjament fil-fwied. Fl-adulti, ma kien hemm l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn pazjenti b'indeboliment epatiku serju u suġġetti

f'saħħithom. L-effett ta' indeboliment epatiku serju fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir ma ġiex studjat (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Saru studji tossikoloġiċi li mhumiex kliniċi inkluż studji konvenzjonali tal-farmakoloġija tas-sigurtà, tossiċità ta' doża ripetuta, ġenotossiċità, tossiċità tal-iżvilupp, u effett tossiku fuq iż-żgħażaġġ, b'raltegravir fuq ġrieden, firien, klieb u fniek. Effetti fuq livelli ta' espożizzjoni li huma ferm f' eċċess tal-livelli ta' espożizzjoni kliniċi ma jindikaw ebda periklu speċjali għall-bniedem.

Mutaġeniċità

L-ebda evidenza ta' mutaġeniċità jew ġenotossiċità ma ġiet osservata f'testijiet (Ames) ta' mutaġenesi mikrojbali *in vitro*, assaġġi alkaline elution *in vitro* għat-tkissir tad-DNA u studji ta' aberrazzjoni tal-kromożoni *in vitro* u *in vivo*.

Karċinogeniċità

Studju dwar il-karċinogeniċità ta' raltegravir fil-ġrieden ma wera ebda potenzjal karċinogeniku. Fl-ogħla livelli tad-doża, 400 mg/kg/kuljum fin-nisa u 250 mg/kg/kuljum fl-irġiel, l-esponiment sistemiku kien simili għal dak fid-doża klinika ta' 400 mg darbtejn kuljum. Fil-firien, ġew identifikati tumuri (karċinoma taċ-ċelloli skwamużi) tal-immieher/nasofaringi fi 300 u 600 mg/kg/kuljum fin-nisa u fi 300 mg/kg/kuljum fl-irġiel. Din in-neoplasija tista' tirriżulta minn depożizzjoni lokali u/jew aspriazzjoni ta' medicina fuq il-mukoża tal-immieher/nasofaringite matul dożaġġ gavagali orali u irritazzjoni u infjammazzjoni kronika sussegwenti; huwa probabbli li hija ta' rilevanza limitata għall-użu kliniku maħsub. Fin-NOAEL, l-esponiment sistemiku kien simili għal dak fid-doża klinika ta' 400 mg darbtejn kuljum. Studji tal-ġenotossiċità standard sabiex jiġu evalwati l-mutaġeniċità u l-klastogeniċità kienu negattivi.

Effett tossiku fuq l-iżvilupp

Raltegravir ma kienx teratoġeniku fl-istudji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-firien u l-fniek. Żieda żgħira fl-inċidenza ta' kustilji supernumerarji, varjant fil-proċess ta' żvilupp normali, kienet osservata f'feti ta' firien nisa esposti għal raltegravir f'madwar 4.4 drabi l-espożizzjoni umana bid-doża rakkomandata fil-bniedem (RHD) fuq il-baži ta' $AUC_{0-24 \text{ hr}}$. L-ebda effett fuq l-iżvilupp ma deher fi 3.4 drabi l-espożizzjoni umana tal-RHD. Riżultati simili ma kinux osservati fil-fniek.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

- Microcrystalline cellulose
- Lactose monohydrate
- Calcium phosphate dibasic anhydrous
- Hypromellose 2208
- Poloxamer 407
- Sodium stearyl fumarate
- Magnesium stearate

Kisja-rita

- Polyvinyl alcohol
- Titanium dioxide
- Polyethylene glycol 3350
- Talc
- Red iron oxide

- Black iron oxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa, bid-dessikant sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'tapp tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal, sigill ta' induzzjoni u dessikant tal-ġell silika.

Jeżistu żewġ daqsijiet tal-pakkett: flixxkun b'60 pillola, u pakkett multiplu li fih 180 (3 fliexken ta' 60) pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Diċembru 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Mejju 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 600 mg pillola miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola ta' 600 mg fiha 5.72 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksijin b'rita.

Pillola safra, ovali, b'dimensjonijiet 19.1 mm x 9.7 mm x 6.1 mm, immarkata bil-logo korporattiv ta' MSD u "242" fuq naħa waħda u mingħajr kitba fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ISENTRESS 600 mg pilloli miksija b'rita huwa indikat f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali anti-retrovirali oħra għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza tal-bniedem (HIV-1) f'persuni adulti, u f'pazjenti pedjatriċi li jiżnu tal-anqas 40 kg (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 5.1 u 5.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġar ta' infezzjoni bl-HIV.

Pożoloġija

ISENTRESS għandu jintuża flimkien ma' terapiji antiretrovirali (ARTs) attivi oħra (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Pazjenti adulti u popolazzjoni pedjatrika

Fil-pazjenti adulti u fil-pazjenti pedjatriċi (li jiżnu tal-anqas 40 kg), id-dożaġġ rakkomandat huwa ta' 1,200 mg (żewġ pilloli ta' 600 mg) darba kuljum għal pazjenti li qatt ma ħadu l-kura qabel jew pazjenti li huma mrażżnin viroloġikament fuq reġimen inizjali ta' ISENTRESS 400 mg darbtejn kuljum.

Formulazzjonijiet u qawwiet addizzjonali disponibbli:

ISENTRESS huwa disponibbli wkoll f'pillola ta' 400 mg għall-użu darbtejn kuljum f'persuni adulti, jew fi tfal u adolexxenti infettati bl-HIV ta' mill-inqas 25 kg. Il-pillola ta' 400 mg m'għandhiex tintuża biex jingħata reġimen ta' darba kuljum ta' 1,200 mg (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' 400 mg).

ISENTRESS huwa disponibbli wkoll f'formulazzjoni ta' pillola li tomgħodha u fi granuli f'formulazzjoni ta' sospensjoni. Irreferi għall-SmPCs tal-pillola li tomgħodha u granuli għal sospensjoni orali għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' raltegravir fi trabi tat-twelid (<37 ġimgħa ta' ġestazzjoni) u piż tat-twelid baxx (<2,000 g) ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'din il-popolazzjoni u ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Id-doża massima tal-pillola li toġħmodha hija 300 mg darbtejn kuljum. Minħabba li l-formulazzjonijiet għandhom profili farmakokinetiċi differenti la l-pilloli li tomgħodhom u lanqas il-granuli għal sospensjoni orali m'għandhom jiġu sostitwiti bil-pillola ta' 400 mg jew bil-pillola ta' 600 mg (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli li tomgħodhom u l-granuli għal sospensjoni orali ma ġewx studjati f'adolexxenti infettati bl-HIV (12 sa 18- il sena) jew fl-adulti.

Anzjani

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' raltegravir fl-anzjani (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, ISENTRESS għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' raltegravir ma ġewx determinati f'pazjenti b'disturbi inerenti serji tal-fwied. Għalhekk, ISENTRESS għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

ISENTRESS 600 mg pillola miksija bir-rita m'għandhiex tintuża fi tfal li jiżnu inqas minn 40 kg.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

ISENTRESS 600 mg pilloli jistgħu jingħataw mal-ikel jew mhux mal-ikel b'ħala doża ta' darba kuljum ta' 1,200 mg.

Il-pilloli ma għandhomx jintmagħdu, jiġu mfarrkin jew maqsumin minħabba tibdiliet mistennija fil-profil farmakokinetiku.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li terapija antiretrovirali attwali ma tikkurax l-HIV u ma ngħatatx prova li din timpedixxi t-trasmissjoni tal-HIV lil haddiehor permezz ta' kuntatt mad-demm.

Raltegravir għandu barriera ġenetika relattivament baxxa għar-reżistenza. Għaldaqstant, kull meta jkun possibbli, raltegravir għandu jingħata ma' żewġ ARTs attivi oħra sabiex jitnaqqas il-potenzjal ta' falliment viroloġiku u l-iżvilupp tar-reżistenza (ara sezzjoni 5.1).

F'pazjenti li qatt ma ħadu dik il-kura qabel, l-informazzjoni mill-istudji kliniċi dwar l-użu ta' raltegravir hija limitata għall-użu f'kombinazzjoni ma' żewġ inibituri nucleotide reverse transcriptase (NRTIs) (emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate).

Dipressjoni

Dipressjoni, inkluż ħsibijiet ta' suwiċidju u mġibiet suwiċijali, ġew irrappurtati, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja pre-eżistenti ta' dipressjoni jew mard psikjatriku. Għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti bi storja pre-eżistenti ta' dipressjoni jew mard psikjatriku.

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' raltegravir ma ġewx determinati f'pazjenti b'disturbi inerenti serji tal-fwied. Għalhekk, raltegravir għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Pazjenti li diġà jkollhom disfunzjoni tal-fwied fosthom epatite kronika għandhom frekwenza akbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni u għandhom jiġu mmonitorjati skont metodi standard. Jekk ikun hemm evidenza ta' mard tal-fwied li jmur għall-aġġar f'tali pazjenti, wieħed għandu jikkunsidra l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament.

Pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika u ttrattati b'terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet epatiċi avversi gravi u potenzjalment fatali.

Osteonekrosi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattoralja (fosthom l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosuppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli), każi ta' osteonekrosi ġew irrappurtati b'mod partikolari f'pazjenti b'mard tal-HIV avanzat u/jew b'esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati sabiex ifittxu parir mediku jekk iħossu wġiħ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

Sindromu ta' attivazzjoni immunitarja mill-ġdid

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja serja fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali ikkombinata (CART), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunisti asintomatiċi jew residwali u din tista' tikkaġuna kondizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravament ta' sintomi. Normalment, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite b'cytomegalovirus, infezzjonijiet ġeneralizzati u/jew fokali b'majkobatterji u pneumonja ikkaġunata minn Pneumocystis jiroveci (qabel magħruf bħala Pneumocystis carinii). Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u għandu jinbeda trattament meta jkun meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Atazanavir

L-għoti flimkien ta' raltegravir 1,200 mg darba kuljum ma' atazanavir irriżulta f'żieda fil-livelli ta' raltegravir plazma; b'hekk l-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Tipranavir/ritonavir

L-għoti flimkien ta' raltegravir 1,200 mg darba kuljum ma' tipranavir/ritonavir jista' jirriżulta f'nuqqas ta' raltegravir permezz tal livelli plazma; b'hekk, l-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Antaċidi

L-ġhoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi tal-aluminju u tal-manjeżju rriżulta f'livelli mnaqqsin tal-plasma ta' raltegravir. L-ġhoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi tal-aluminju u/jew tal-manjeżju mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Provokaturi qawwija ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina

Provokaturi qawwija ohra ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina (eż. rifampicin) ma' ġewx studjati ma' raltegravir 1,200 mg darba kuljum, iżda jistgħu jirriżultaw f'livelli tal-plasma l-iktar baxxi ta' raltegravir; b'hekk, l-ġhoti flimkien ma' raltegravir 1,200 mg darba kuljum mhux rakkomandat.

Mijopatija u rabdomijolisi

Mijopatija u rabdomijolisi ġew irrappurtati. Uża b'kawtela f'pazjenti li kellhom mijopatija jew rabdomijolisi fil-passat jew li jbatu minn sitwazzjonijiet predisposti inkluż mediċini ohrajn assoċjati ma' dawn il-kundizzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet qawwija u ta' sensitività eċċessiva fil-ġilda

Reazzjonijiet qawwijin fil-ġilda, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja, u jikkawżaw mewt ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu raltegravir, il-biċċa l-kbira flimkien ma' prodotti mediċinali ohrajn assoċjati ma' dawn ir-reazzjonijiet. Dawn jinkludu każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide. Ġew irrappurtati wkoll reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, funzjoni ħażina tal-organi, li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied. Waqqaf raltegravir u sustanzi ohra ta' suspett minnufih jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda jew ta' sensitività eċċessiva (li jinkludu, iżda mhux biss, raxx qawwi jew raxx flimkien ma' deni, thossok ma' tiflaħx b'mod ġenerali, għeja, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, selhiet fil-ħalq, konguntivite, edima fil-wieċ, epatite, eosinofilja u anġjoedima). L-istat kliniku inkluż l-aminotransferases tal-fwied għandu jiġi mmonitorjat u għandha tinbeda kura xierqa. Wara l-bidu ta' raxx qawwi dewmien biex titwaqqaf il-kura b'raltegravir jew b'xi sustanza ohra ssuspettata jista' jwassal għal reazzjoni ta' periklu għall-ħajja.

Raxx

Ir-raxx kien aktar komuni f'pazjenti li kienu ħadu t-trattament qabel u li kienu qegħdin jirċievu reġimens li kien fihom raltegravir u darunavir meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qegħdin jirċievu raltegravir mingħajr darunavir jew darunavir mingħajr raltegravir (ara sezzjoni 4.8).

Lactose

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza lactase totali jew b'diffikultajiet fl-assorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

In vitro, raltegravir huwa inibitur dgħajjed ta' trasportatur tal-anjon organiku (OAT) 1 (IC₅₀ ta' 109 µM) u OAT3 (IC₅₀ ta' 18.8 µM). Hija rakkomandata l-kawtela meta raltegravir 1,200 mg darba kuljum jingħata flimkien ma' substrati sensitivi ta' OAT1 u/jew OAT3.

Studji *in vitro* jindikaw li raltegravir m'hux sottostrat ta' enzimi ċitokromi P450 (CYP), ma jimpedixx CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew CYP3A, ma jimpedixx il-UDP glucuronosyltransferases (UGTs) 1A1 u 2B7, ma jinduċix CYP3A4 u mhux

inibitur ta' P-glycoprotein (P-gp), proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP), polipeptidi li jitransportaw l-anjon organiku (OATP) 1B1, OATP1B3, trasportaturi tal-katjon organiku (OCT)1 u OCT2, jew proteini ta' estrużjoni ta' bosta mediċini u tossini (MATE)1 u MATE2-K. Fuq il-bażi ta' dan it-tagħrif, raltegravir m'huwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew trasportaturi.

Fuq il-bażi ta' studji *in vitro* u *in vivo*, raltegravir huwa eliminat prinċipalment permezz ta' metabolizmu minn ġo mogħdija ta' glukuronidazzjoni mwettqa minn UGT1A1.

Ġiet osservata varjabilità konsiderevoli bejn persuni differenti u fl-istess persuna fil-farmakokinetiċi ta' raltegravir.

Effett ta' raltegravir fuq il-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali oħra

Fi studji ta' interazzjoni mediċinali mwettqa bl-użu ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum, raltegravir ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' etravirine, maraviroc, tenofovir disoproxil fumarate, kontraċettivi ormonali, methadone, midazolam jew boceprevir. Dawn ir-riżultati jistgħu jiġu estiżi għal raltegravir 1,200 mg darba u kuljum u l-ebda dożagġ ta' aġġustament ma hu meħtieġ għal dawn l-aġenti.

F'xi studji, l-għoti ta' raltegravir 400 mg pilloli darbtejn kuljum flimkien ma' darunavir irriżulta fi tnaqqis modest iżda klinikament insinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma. Abbażi tad-daqs tal-effett li deher b'raltegravir 400 mg darbtejn kuljum, huwa mistenni li l-effett raltegravir 1,200 mg darba kuljum fuq il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma ma jidherx li huwa ta' sinifikat kliniku.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir

Provokaturi ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina

L-impatt ta' prodotti mediċinali li huma provokaturi qawwija fuq UGT1A1 bħal rifampicin fuq raltegravir 1,200 mg darba kuljum mhux magħruf, iżda l-għoti flimkien huwa mistenni li jnaqqas il-livelli l-iktar baxxi ta' raltegravir abbażi tat-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi osservati b' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum; b'hekk l-għoti flimkien ma' raltegravir 1,200 mg darba kuljum mhuwiex rakkomandat. L-impatt ta' provokaturi qawwija oħrajn ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina, bħal phenytoin u phenobarbital, fuq UGT1A1 mhuwiex magħruf; b'hekk l-għoti flimkien ma' raltegravir 1,200 mg darba kuljum mhuwiex rakkomandat. Fi studji dwar l-interazzjoni tal-mediċina, efavirenz ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir 1,200 mg darba kuljum; b'hekk provokaturi oħrajn inqas qawwijin (eż. efavirenz, nevirapine, rifabutin, Glucocorticoids, St John's wort, pioglitazone), jistgħu jintużaw mad-doża rakkomandata ta' raltegravir.

Inibituri ta' UGT1A1

L-għoti flimkien ta' atazanavir u raltegravir 1,200 mg darba kuljum żied b'mod sinifikanti l-livelli ta' raltegravir fil-plażma; b'hekk l-għoti flimkien ta' raltegravir 1,200 mg darba kuljum u atazanavir mhux rakkomandat.

Antaċidi

L-għoti flimkien ta' raltegravir 1,200 mg darba kuljum ma' antaċidi li fihom aluminium/magnesium u calcium carbonate huwa probabbli li jirriżulta fi tnaqqis klinikament sinifikanti fil-livelli l-iktar baxxi fil-plażma ta' raltegravir. Abbażi ta' dawn is-sejbiet, l-għoti flimkien ta' antaċidi li fihom aluminju/manjeżju u calcium carbonate ma' raltegravir 1,200 mg darba kuljum mhux rakkomandat.

Aġenti li jżidu l-pH tal-istonku

Analiżi tal-popolazzjoni farmakokinetika minn ONCEMRK (Protokoll 292) uriet li l-għoti flimkien ta' raltegravir 1,200 mg darba kuljum ma' impedituri tal-PPIs jew H2 ma rriżultatx f'tibdil statistikament sinifikanti fil-farmakokinetiċi ta' raltegravir. Effikaċja komparabbli u riżultati ta' sigurtà nkisbu mill-assenza jew mill-preżenza ta' dawn l-aġenti li jibdlu l-pH gastriku. Ibbażat fuq

dan it-tagħrif, inibituri tal-pompa tal-protons u impedituri tal-H2 jistgħu jingħataw ma' raltegravir 1,200 mg darba kuljum.

Kunsiderazzjonijiet addizzjonali

Ma twettaq l-ebda studju biex jevalwa l-interazzjonijiet mediċinali ta' ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir jew etravirine ma' raltegravir 1,200 mg (2 x 600 mg) darba kuljum. Filwaqt li d-daqs tal-bidla fuq l-esponiment ta' raltegravir minn raltegravir 400 mg darbtejn kuljum minn ritonavir, boceprevir jew etravirine kien wieħed żgħir, l-impatt minn tipranavir/ritonavir kien akbar (GMR C_{trough} =0.45, GMR AUC=0.76). L-għoti flimkien ta' raltegravir 1,200 mg darba kuljum u tipranavir/ritonavir mhuwiex rakkomandat.

Studji preċedenti ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum urew li l-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil fumarate (komponent ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) zied l-esponiment ta' raltegravir. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ġie identifikat li jżid il-biodisponibbiltà ta' raltegravir 1,200 mg darba kuljum bi 12%, madankollu l-impatt tiegħu mhuwiex klinikament sinifikanti. B'hekk, l-għoti flimkien ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate u raltegravir 1,200 mg darba kuljum huwa permess.

L-istudji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Studji komprensivi ta' interazzjoni tal-mediċini twettqu b'raltegravir 400 mg darbtejn kuljum u numru limitat ta' studji ta' interazzjoni tal-mediċina twettqu għal raltegravir 1,200 mg darba kuljum.

Tabella 1 turi t-tagħrif tal-istudju ta' interazzjoni disponibbli kollu flimkien mar-rakkomandazzjonijiet għall-għoti flimkien.

Tabella 1

Tagħrif dwar l-Interazzjonijiet Farmakokinetika

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkaniżmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
ANTI-RETROVIRALI		
<i>Inibituri protease (PI)</i>		
atazanavir /ritonavir (raltegravir 400 mg Darbtejn kuljum)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C_{12hr} ↑ 77% raltegravir C_{max} ↑ 24% (Inibizzjoni ta' UGT1A1)	Ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum).
atazanavir (raltegravir 1,200 mg doża waħda)	raltegravir AUC ↑ 67% raltegravir C_{24hr} ↑ 26% raltegravir C_{max} ↑ 16% (Inibizzjoni ta' UGT1A1)	L-għoti flimkien ta' raltegravir (1,200 mg darba kuljum) mhuwiex rakkomandat.
tipranavir /ritonavir (raltegravir 400 mg Darbtejn kuljum)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C_{12hr} ↓ 55% raltegravir C_{max} ↓ 18% (Induzzjoni ta' UGT1A1)	Ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum).
	Estrapolata minn studju ta' 400 mg darbtejn kuljum	L-għoti flimkien ta' raltegravir (1,200 mg darba kuljum) mhuwiex rakkomandat.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkaniżmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg Doża waħda)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C _{12hr} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (Induzzjoni ta' UGT1A1)	Ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum u 1,200 mg darba kuljum).
efavirenz (raltegravir 1,200 mg doża waħda)	raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C _{24hr} ↓ 6% raltegravir C _{max} ↓ 9% (Induzzjoni ta' UGT1A1)	
etravirine (raltegravir 400 mg Darbtejn kuljum)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12hr} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (Induzzjoni ta' UGT1A1) etravirine AUC ↑ 10% etravirine C _{12hr} ↑ 17% etravirine C _{max} ↑ 4%	Ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum u 1,200 mg darba kuljum) jew etravirine.
<i>Nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors</i>		
tenofovir disoproxil fumarate (raltegravir 400 mg Darbtejn kuljum)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12hr} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (il-mekkanizmu tal-interazzjoni mhux magħruf) tenofovir disoproxil fumarate AUC ↓ 10% tenofovir disoproxil fumarate C _{24hr} ↓ 13% tenofovir disoproxil fumarate C _{max} ↓ 23%	Ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum u 1,200 mg darba kuljum).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkaniżmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
<p>emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate (raltegravir 1,200 mg (2 x 600 mg) Darba Kuljum)</p>	<p>Analizi PK tal-popolazzjoni uriet li l-effett ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir kien minimu (żieda ta' 12% fil-biodisponibbiltà relattiva), u ma kienx statistikament jew klinikament sinifikanti.</p> <p>(Il-mekkaniżmu tal-interazzjoni mhux magħruf)</p>	<p>kuljum) jew tenofovir disoproxil fumarate.</p>
Inibituri CCR5		
<p>maraviroc (raltegravir 400 mg Darbtejn kuljum)</p>	<p>raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C_{12hr} ↓ 28% raltegravir C_{max} ↓ 33%</p> <p>(il-mekkaniżmu tal-interazzjoni mhux magħruf)</p> <p>maraviroc AUC ↓ 14% maraviroc C_{12hr} ↓ 10% maraviroc C_{max} ↓ 21%</p>	<p>Ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum u 1,200 mg darba kuljum) jew maraviroc.</p>
ANTIVIRALI KONTRA HCV		
<i>Inibituri ta' protease (PI - protease inhibitors) NS3/4A</i>		
<p>boceprevir (raltegravir 400 mg Doża waħda)</p>	<p>raltegravir AUC ↑ 4%</p> <p>raltegravir C_{12hr} ↓ 25% raltegravir C_{max} ↑ 11%</p> <p>(il-mekkaniżmu tal-interazzjoni mhux magħruf)</p>	<p>Ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum u 1,200 mg darba kuljum) jew boceprevir.</p>
ANTIMIKROBIĊI		
<i>Antimikobatteriċi</i>		
<p>rifampicin (raltegravir 400 mg Doża waħda)</p>	<p>raltegravir AUC ↓ 40%</p> <p>raltegravir C_{12hr} ↓ 61% raltegravir C_{max} ↓ 38%</p> <p>(Induzzjoni ta' UGT1A1)</p>	<p>Rifampicin inaqqas il-livelli ta' raltegravir fil-plażma. Jekk l-ghoti fl-istess hin ma' rifampicin ikun inevitabbli, jista' jiġi kkunsidrat l-irduppjar tad-doża ta' raltegravir (400 mg darbtejn kuljum).</p>
	<p>Estrapolat minn studju ta' 400 mg darbtejn kuljum</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' raltegravir (1,200 mg darba kuljum) mhuwiex rakkomandat.</p>

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkaniżmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
SEDATTIV		
<p>midazolam (raltegravir 400 mg Darbtejn kuljum)</p>	<p>midazolam AUC ↓ 8% midazolam C_{max} ↑ 3%</p>	<p>M'hemmx b'zonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum u 1,200 mg darba kuljum) jew midazolam.</p> <p>Dawn ir-riżultati jindikaw li raltegravir mhuwiex provokatur jew inibitur ta' CYP3A4, u għalhekk raltegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti medicinali li huma sottostrati ta' CYP3A4.</p>
ANTAĊIDI TAL-KATJONI TAL-METALL		
<p>antaċidu tal-aluminium u magnesium hydroxid (raltegravir 400 mg Darbtejn kuljum)</p>	<p>raltegravir AUC ↓ 49%</p> <p>raltegravir C_{12 hr} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44%</p> <p><u>sagħtejn qabel raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C_{12 hr} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51%</p> <p><u>sagħtejn wara raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C_{12 hr} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24%</p> <p><u>6 sigħat qabel raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C_{12 hr} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10%</p> <p><u>6 sigħat wara raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C_{12 hr} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10%</p> <p>(chelation ta' katjoni tal-metall)</p>	<p>Antaċidi li fihom l-aluminju u l-manjeżju jnaqqsu l-livelli ta' raltegravir fil-plasma. L-għoti flimkien ta' raltegravir (400 mg darbtejn kuljum u 1,200 mg darba kuljum) ma' antaċidi li fihom aluminju u/jew manjeżju mhuwiex rakkomandat.</p>

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkaniżmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
antaċidu tal-aluminium/magnesium hydroxide (raltegravir 1,200 mg doża waħda)	<u>12-il siegħa wara raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C _{24 hr} ↓ 58% raltegravir C _{max} ↓ 14% (chelation ta' joni tal-metall)	
antaċidu tal-calcium carbonate (raltegravir 400 mg Darbtejn kuljum)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C _{12 hr} ↓ 32% raltegravir C _{max} ↓ 52% (chelation ta' katjoni tal-metall)	Ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum).
antaċidu tal-calcium carbonate (raltegravir 1,200 mg doża waħda)	raltegravir AUC ↓ 72% raltegravir C _{24 hr} ↓ 48% raltegravir C _{max} ↓ 74% <u>12-il siegħa wara raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{24 hr} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 2% (chelation ta' joni tal-metall)	L-ghoti flimkien ta' raltegravir (1,200 mg darba kuljum) mhuwiex rakkomandat.
KATJON TAL-METALL Iehor		
Imluħa tal-hadid	Mistennija: Raltegravir AUC ↓ (kelazzjoni tal-katjoni tal-metall)	Meta jingħataw b'mod simultanju, l-impluħa tal-hadid huma mistennija li jnaqqsu l-livelli ta' raltegravir fil-plażma; it-teħid tal-impluħa tal-hadid tal-inqas sagħtejn mill-ghoti ta' raltegravir jista' jippermetti li dan l-effett jiġi limitat.
H2 BLOCKERS u PROTON PUMP INHIBITORS		
omeprazole (raltegravir 400 mg Darbtejn kuljum)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12 hr} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (żieda fis-solubilità)	

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkaniżmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
famotidine (raltegravir 400 mg Darbtejn kuljum)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12 hr} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (żieda fis-solubilità)	Ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum u 1,200 mg darba kuljum).
aġenti li jibdlu l-pH gastriku: inibituri tal-pompa tal-proton (eż. omeprazole), impedituri H ₂ (eż. famotidine, ranitidine, cimetedine) (raltegravir 1,200 mg)	Analizi PK tal-popolazzjoni uriet li l-effett tal-aġenti li jibdlu l-pH gastriku fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegreavir kien minimu (nuqqas ta' 8.8% fil-biodisponibbiltà relattiva); u ma kienx statistikament jew klinikament sinifikanti. (Żieda fis-solubilità tal-mediċina)	
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		
Ethinyl Estradiol Norelgestromin (raltegravir 400 mg Darbtejn kuljum)	Ethinyl Estradiol AUC ↓ 2% Ethinyl Estradiol C _{max} ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum u 1,200 mg darba kuljum) jew kontraċettivi ormonali (ibbażati fuq estrogen u/jew progesterone).
ANALĠESIĊI OPJOJDI		
methadone (raltegravir 400 mg Darbtejn kuljum)	methadone AUC ↔ methadone C _{max} ↔	Ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum u 1,200 mg darba kuljum) jew methadone.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta għall-użu ta' raltegravir 1,200 mg darba kuljum f'nisa tqal. Ammont kbir ta' dejta f'nisa tqal b'esponiment għal raltegravir 400 mg darbtejn kuljum matul l-ewwel trimestru (aktar minn 1,000 riżultat tat-tqala prospettivi) ma jindika l-ebda tossiċità malformattiva. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

Ammont moderat ta' dejta f'nisa tqal b'esponiment għal raltegravir 400 mg darbtejn kuljum matul it-tieni u/jew it-tielet trimestru (bejn 300-1,000 riżultat tat-tqala prospettivi) ma jindika l-ebda riskju miżjud ta' tossiċità tal-fetu/neonatali.

Raltegravir 1,200 mg mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala.

Registru ta' Tqala Antiretrovirali

Ġie stabbilit Registru ta' Tqala Antiretrovirali biex jissorvelja r-rizultati materni-fetali f'pazjenti li aċċidentalment ingħataw raltegravir waqt it-tqala. It-tobba huma mhegġa sabiex jirreġistraw lill-pazjenti f'dan ir-registru.

Bhala regola ġenerali, meta tittiehed deċiżjoni li jintużaw sustanzi antiretrovirali għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV f'nisa tqal biex b'hekk jitnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija tat-twelid, għandha tiġi kkunsidrata kemm dejta mill-annimali kif ukoll esperjenza klinika f'nisa tqal sabiex titqies is-sigurtà għall-fetu.

Treddiġh

Raltegravir/metaboliti huma eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem sa ċertu punt li huma probabbli effetti fuq it-trabi tat-twelid li qegħdin jiġu mreddġhin. Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' raltegravir/metaboliti fil-halib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddġhux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

Ma deher l-ebda effett fuq il-fertilità f'firien irġiel u nisa b'dozi sa 600 mg/kg/gurnata li rriżultaw f'esponiment tliet darbiet akbar mill-esponiment bid-doża rakkomandata fil-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ġie rrapportat sturdament f'xi pazjenti waqt trattament b'reġimi li fihom raltegravir. L-isturdament jista' jinfluwenza l-hila ta' xi wħud mill-pazjenti biex isuqu u jhaddmu magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi provi kliniċi randomizzati raltegravir 400 mg darbtejn kuljum ingħata flimkien ma' reġimi ta' trattament ta' sfond fiss jew ottimizzati lil adulti li ma kinux irċevew trattament qabel (N=547) u li kienu rċevew trattament qabel (N=462) sa 96 ġimgħa. 531 adultt oħra li ma kinux irċevew trattament qabel irċevew 1,200 mg darba kuljum ma' emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate sa 96 ġimgħa. Ara sezzjoni 5.1.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti wara l-kura kienu ugigh ta' ras, dardir u ugigh addominali. L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti kienu sindromu tar-rikostuzzjoni immuni u raxx. Ir-rati ta' twaqif ta' raltegravi minhabba reazzjonijiet avversi kienu 5 % jew inqas fil-provi kliniċi.

Rabdomijolosi kienet reazzjoni avversa sejra mhux komuni rrapportata fl-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' 400 mg darbtejn kuljum.

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati mill-investigaturi bhala relatati b'mod kawżali ma' raltegravir (wahdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra) kif ukoll reazzjonijiet avversi stabbiliti f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi. Il-frekwenzi huma definiti bhala komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	herpes ġenitali, follikulite, gastroenterite, herpes simplex, infezzjoni virali b'herpes, herpes zoster, influenza, axxess fil-glandoli tal-limfa, molluscum contagiosum, nasofaringite, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Mhux komuni	papilloma fil-ġilda
Disturbi tad-demem u tas- sistema limfatika	Mhux komuni	anemija, anemija minħabba nuqqas ta' ħadid, uġiġh fin-nodi limfatiċi, limfadenopatija, newtrogenija, trombocitopenja
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	sindrome tar-rikostituzzjoni immuni, sensittività eċċessiva għal medicina, sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n- nutrizzjoni	Komuni	tnaqqs fl-aptit
	Mhux komuni	kaxeksja, dijabete mellitus, dislipidemija, iperkolesterolemja, iperglicemija, iperlipidemija, iperfaġja, żieda fl-aptit, polidipsja, disturb fix- xaham tal-ġisem
Disturbi psikjatriċi	Komuni	ħolm abnormali, insomnja, ħmar il-lejl, imġiba mhux normali, depressjoni
	Mhux komuni	disturb mentali, tentattivi ta' suwiċidju, ansjetà, stat konfużjonali, burdata depressa, depressjoni, dipressjoni maġġuri, insomnija tan-nofs, tibdil fil- burdata, attakk ta' paniku, disturbi fl-irqad, ħsibijiet ta' suwiċidju, komportament ta' suwiċidju (b'mod partikulari f'pazjenti li digà jkollhom storja ta' mard psikjatriku)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	sturdament, uġiġh ta' ras, attivitá psikomotorja eċċessiva
	Mhux komuni	amnesija, sindromu tal-mini karpali, disturb konjittiv, disturbi fl-attenzjoni, sturdament minħabba l-pożizzjoni, tibdil fis-sens tat-togħma, ipersomnija, ipoestesja, sfinit, indeboliment fil- memorja, emigranja, newropatija periferali, paraestesija, nġhas, uġiġh minħabba tensjoni, rogħda, irqad mhux ta' kwalitá tajba
Disturbi fl-għajnejn	Mhux komuni	indeboliment fil-vista
Disturbi fil-widnejn u fis- sistema labirintika	Komuni	vertiġini
	Mhux komuni	żarżir fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	palpitazzjonijiet, bradikardija fis-sinus, ekstrasistoles ventrikulari
Disturbi vaskolari	Mhux komuni	fawra ta' shana, pressjoni għolja
Distrbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	disfonja, epistassi, kongestjoni nazali

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra)
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	distensjoni addominali, uġiġħ addominali, dijarea, gass, tqalligħ, rimettar, dispepsja
	Mhux komuni	gastrite, skumdità addominali, uġiġħ addominali fin-naħa ta' fuq, sensittività addominali, skumdità anorettali, stitikezza, ħalq xott, skumdità epigastrika, duwodenite erusiva, tifwieq, mard ta' rifluss gastroesofageali, ġingivite, glossite, odinofaġja, pankreatite ulċera fl-istonku akuta, ulċera fl-istonku, emorraġija fir-rektum
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	epatite, steatozi epatika, epatite alkoħolika, insuffiċjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx
	Mhux komuni	akne, alopeċja, dermatite akneiforme, ġilda xotta, eritema, facial wasting, iperidrosi, lipoatrofija, lipodistrofija akkwiziżta, lipoipertrofija, għaraq bil-lejl, prurigo, ħakk, ħakk ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx tal-ħakk, leżjoni fil-ġilda, urtikarja, xeroderma, sindrome ta' Stevens Johnson, raxx ikkawżat mill-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia u systemic symptoms</i>)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	artralġja, artrite, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ mal-ġnub, uġiġħ muskuloskeletriku, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fl-għonq, osteopenja, uġiġħ fl-estremitajiet, tendonite, rabdomijolisi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	insuffiċjenza tal-kliewi, nefrite interstizzjali, nefrolitijasi, nokturja, ċesta renali, indeboliment renali, nefrite tubulointerstizzjali
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	impotenza, ginekomastija, sintomi tal-menopawsa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	astenja, għeja, deni
	Mhux komuni	skumdità fis-sider, tregħid, edema tal-wiċċ, zieda fit-tessut tax-xaħam, thossok trid tiċċaqlaq, telqa, massa taħt ix-xedaq t'isfel, edema periferali, uġiġħ, deni

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra)
Investigazzjonijiet	Komuni Mhux komuni	żieda f'alanine aminotransferase, limfoċiti atipiċi, żieda f'aspartate aminotransferase, żieda tal-trigliceridi fid-demm, żieda fil-lipase, żieda fl-amylase tal-frixa fid-demm tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili assoluti, żieda fl-alkaline phosphatase, tnaqqis fl-albumina fid-demm, żieda tal-amylase fid-demm, żieda fil-bilirubina fid-demm, żieda tal-kolesterol fid-demm, żieda tal-kreatinina fid-demm, żieda taz-zokkor fid-demm, żieda tan-nitroġenu fl-urea fid-demm, żieda fil-creatine phosphokinase, żieda fil-glukosju fid-demm waqt is-sawm, glukosju fl-awrina preżenti, żieda fil-lipoproteina ta' densità għolja, żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali, żieda fil-lipoproteina ta' densità baxxa, l-ghadd ta' plejtlits imnaqqsa, pożittiv għal ċelluli ħomor tad-demm fl-awrina, żieda fiċ-ċirkonferenza tal-qadd, żieda fil-piż, l-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demm imnaqqsa
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi procedura	Mhux komuni	doża eċċessiva aċċidentali

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Fi studju ta' raltegravir 400 mg dartbtejn kuljum, kienu rrapportati kanċers f'pazjenti li diġà kienu rċevew it-trattament u f'pazjenti li ma kinux irċevew trattament qabel li bdew b'raltegravir flimkien ma' sustanzi retrovirali oħra. It-tipi u r-rati ta' kanċers speċifiċi kienu daww mistennija f'popolazzjoni immunodefċjenti bil-bosta. Ir-riskju ta' żvilupp tal-kanċer f'dawn l-istudji kien simili fil-gruppi li rċevew ralegravir u fil-gruppi li rċevew is-sustanzi tat-tqabbil.

Anormalitajiet tal-laboratorju ta' grad 2-4 fil-*creatine kinase* ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'raltegravir. Ġew irrappurtati mijopatija u rabdomijolisi. Għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li kellhom mijopatija jew rabdomijaliżi fil-passat jew li għandhom xi predispożizzjonijiet inkluż prodotti mediċinali assoċjati ma' dawn il-kundizzjonijiet (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufin b'mod ġenerali, mard tal-HIV avanzat jew espożizzjoni fit-tul għal terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni (CART). Il-frekwenza ta' dan għadha mhux magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni qawwija fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali kkombinata (CART), tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi mingħajr sintomi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Għal kull waħda minn dawn ir-reazzjonijiet avversi kliniċi li ġejjin kien hemm mill-inqas darba fejn l-okkorrenza kienet serja: erpete ġenitali, anemija, sindrome ta' rikostituzzjoni immuni, depressjoni, disturb mentali, attentat ta' suwiċidju, gastrite, epatite, insuffiċjenza tal-kliewi, doża eċċessiva aċċidentali.

Fi studji kliniċi ta' pazjenti li diġà ħadu kura qabel, raxx, kienet x'kienet il-kawża tiegħu, kien osservat b'mod aktar komuni bi skedi li kien fihom raltegravir u darunavir meta mqabbla ma' daww li kien

fihom raltegravir mingħajr darunavir jew darunavir mingħajr raltegravir. Raxx li kien ikkunsidrat marbut mal-medicina mill-investigatur sehh b'rati simili. Ir-rati ta' raxx aġġustati skont l-esponiment (kienet x'kienet il-kawża) kienu ta' 10.9, 4.2, u 3.8 għal kull 100 sena ta' pazjent (PYR - *patient-years*), rispettivament; u għal raxx marbut mal-medicina kienu ta' 2.4, 1.1, u 2.3 għal kull 100 PYR, rispettivament. Ir-raxxijiet osservati fi studji kliniċi kienu minn hfief sa moderati fil-qawwa tagħhom u ma wasslux biex it-terapija titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B u/jew tal-epatite Ċ

Fil-provi kliniċi, kien hemm 79 pazjent ko-infettati bl-epatite B, 84 ko-infettati bl-epatite Ċ, u 8 pazjenti ko-infettati bl-epatite B u Ċ li ġew ittrattati b'raltegravir flimkien ma' aġenti oħra għall-HIV-1. B'mod ġenerali, il-profil ta' sigurtà ta' raltegravir f'pazjenti b'infazzjoni fl-istess hin bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ kien simili għal dak f'pazjenti mingħajr infazzjoni fl-istess hin bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ, għalkemm ir-rati tal-abnormalitajiet fl-AST u fl-ALT kienu kemxejn oghla fis-sottogrupp ko-infettat bil-virus tal-epatite B u/jew tal-epatite Ċ.

Mas-96 ġimġha fil-pazjenti li diġà kienu rċevew it-trattament, anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 2 jew oghla li jirrapprezentaw Grad ta' taħzin mil-linja bażi tal-AST, ALT jew bilirubina totali sehhew f'29%, 34% u 13%, rispettivament, tal-pazjenti infettati fl-istess hin ittrattati b'raltegravir meta mqabbla ma' 11%, 10% u 9% tal-pazjenti l-oħra kollha ttrattati b'raltegravir. Mal-240 ġimġha fil-pazjenti li ma kinux irċevew it-trattament qabel, anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 2 jew oghla li jirrapprezentaw Grad ta' taħzin mil-linja bażi tal-AST, ALT jew bilirubina totali sehhew fi 22%, 44% u 17%, rispettivament, tal-pazjenti infettati fl-istess hin ittrattati b'raltegravir, meta mqabbla ma' 13%, 13% u 5% tal-pazjenti l-oħra kollha ttrattati b'raltegravir.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-formulazzjon tal-pillola ISENTRESS 600 mg pillola ma gietx studjata f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.2).

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 18 -il sena

Raltegravir ġie studjat f'126 tifel/tifla u adolexxent/a ta' bejn 2 u 18-il sena, infettati bl-HIV-1, li kienu rċevew trattament antiretrovirali qabel, f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn f'IMPAACT P1066 (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Minn dawn il-126 pazjent/a, 96 irċevew id-doża rakkomandata ta' raltegravir darbtejn kuljum.

F'dawn is-96 tifel/tifla u adolexxent/a, sa Ġimġha 48, il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi relatati mal-medicina kienu komparabbli ma' dawk osservati fl-adulti.

Pazjent wiehed esperjenza reazzjonijiet avversi kliniċi relatati mal-medicina ta' attività psikomotorja eċċessiva, imġiba mhux normali u nuqqas ta' rقاد, ta' Grad 3; pazjent wiehed esperjenza raxx allergiku serju relatat mal-medicina, ta' Grad 2.

Pazjent wiehed esperjenza abnormalitajiet tal-laboratorju relatati mal-medicina, AST ta' Grad 4 u ALT ta' Grad 3, li kienu kkunsidrati bħala serji.

Trabi tat-twelid u tfal zġħar ta' 4 ġimġhat sa inqas minn sentejn

Raltegravir ġie studjat ukoll f'26 tarbija u tfal zġħar ta' bejn 4 ġimġhat sa inqas minn sentejn infettati b'HIV-1, f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn f'IMPAACT P1066 (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

F'dawn is-26 tarbija u tfal zġħar, il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi relatati mal-medicina sa Ġimġha 48 kienu komparabbli ma' dawk osservati fl-adulti.

Pazjent wiehed esperjenza raxx allergiku serju relatat mal-medicina ta' Grad 3 li rriżulta fil-waqfien tal-kura.

Trabi tat-twelid esposti għall-HIV-1

F'IMPAACT P1110 (ara sezzjoni 5.2), it-trabi elegibbli kienu tal-inqas 37 ġimġha ġestazzjoni u tal-inqas 2 kg fil-piż. Sittax(16)-il tarbija tat-twelid irċivew 2 doži ta' ISENTRESS fl-ewwel ġimagħtejn tal-ħajja, u 26 tarbija tat-twelid irċivew 6 ġimġhat ta' dożaġġ kuljum; kollha ġew segwiti għal 24 ġimġha. Ma kien hemm l-ebda esperjenza avversa klinika relatata mal-medicina u kien hemm tliet esperjenzi avversi tal-laboratorju relatati mal-medicina (wahda newtopenija tranżitorja ta' Grad 4 f'individwu li rċieva prevenzjoni ta' trasmissjoni mill-omm għall-wild (PMTCT) li fiha zidovudine, u żewġ židiet fil-bilirubina (wahda kull wiehed, Grad 1 u Grad 2) li ġew ikkunsidrati mhux serji u li ma kinux jeħtieġu terapija speċifika).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda informazzjoni speċifika disponibbli fuq it-trattament ta' doża eċċessiva b'raltegravir.

Fl-eventwalità ta' teħid ta' doża eċċessiva, huwa raġjonevoli li jintużaw miżuri standard ta' appoġġ, eż. tneħħija ta' materjal mhux assorbit minn ġol-passaġġ gastrointestinali, monitoraġġ kliniku (inkluż il-kisba ta' elettrokardjogramma), u bidu ta' terapija ta' appoġġ jekk meħtieġa. Għandu jiġi kkunsidrat li raltegravir huwa ppreżentat għall-użu kliniku bħala l-melħ tal-potassju. Għadu mhux magħruf kemm raltegravir huwa dijalizzabbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għal użu sistemiku, inibituri tal-integrase, Kodiċi ATC: J05AJ01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Raltegravir huwa inibitur tat-trasferiment tal-istrand integrase attiv kontra l-Virus tal-Immunodeficijenza Umana (HIV-1). Raltegravir jimpedixxi l-attività katalitika ta' integrase, enzima kkodifikata tal-HIV li hija meħtieġa għar-replikazzjoni virali. Impediment ta' integrase ma jhallix id-dhul kovalenti, jew integrazzjoni, tal-ġenom tal-HIV għal ġol-ġenom taċ-ċellola ospiti. Ġenomi tal-HIV li jonqsu milli jintegraw ma jistgħux jidderieġu l-produzzjoni ta' partikuli virali infettivi godda, allura impediment ta' integrazzjoni ma jhallix propagazzjoni tal-infezzjoni virali.

Attività antivirali *in vitro*

Konċentrazzjonijiet ta' raltegravir fi 31 ± 20 nM irriżultaw f'impediment ta' 95% (IC₉₅) tar-replikazzjoni virali (meta mqabbla ma' kultura infettata bil-virus mhux ittrattata) f'kulturi ta' ċelloli T-limfojde umani infettati b'H9IIIB, varjant HIV-1 tal-linja taċ-ċellola adatta. Barra minn hekk, raltegravir impedixxa r-replikazzjoni virali f'kulturi ta' ċelloli mononukleari tad-demem periferali uman attivati b'mitogen, infettati b'izolati kliniċi primarji differenti tal-HIV-1, inklużi izolati minn 5 sottotipi mhux B, u izolati reżistenti għal inibituri ta' reverse transcriptase u inibituri protease. F'assaġġ ta' infezzjoni b'ċiklu wiehed, raltegravir impedixxa l-infezzjoni ta' 23 izolati tal-HIV li jirrappreżentaw 5 sottotipi mhux B u hames forom rikombinanti ċirkolatorji b'valuri IC₅₀ li jvarjaw minn 5 sa 12 nM.

Reżistenza

Fil-biċċa l-kbira tal-virusijiet izolati minn pazjenti li raltegravir ma ħadimx fuqhom kellhom livell għoli ta' reżistenza għal raltegravir li rriżultat mit-tfaċċar ta' żewġ bidliet jew aktar f'integrase. Il-

biċċa l-kbira kellhom *signature mutation* fl-aċidu amminiku 155 (N155 inbidel għal H), l-aċidu amminiku 148 (Q148 inbidel għal H, K, jew R), jew l-aċidu amminiku 143 (Y143 inbidel għal H, C, jew R), flimkien ma' bidla waħda jew aktar addizzjonali ta' integrase (e.g., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Is-*signature mutations* inaqqsu s-suxxettibilità virali għal raltegravir, u ż-żieda ta' bidliet oħra tirriżulta f'aktar tnaqqis fis-suxxettibilità għal raltegravir. Fatturi li naqqsu l-probabbiltà li tiġi żviluppata reżistenza kienu jinkludu *viral load* bażika aktar baxxa u l-użu ta' sustanzi antiretrovirali attivi oħra. Mutazzjonijiet li jikkonferixxu reżistenza għal raltegravir ġeneralment jikkonferixxu wkoll reżistenza għall-inibitur ta' trasferiment tal-faxxa ta' integrase elvitegravir. Mutazzjonijiet f'amino acid 143 jikkonferixxu reżistenza akbar għal raltegravir milli għal elvitegravir, u l-mutazzjoni E92Q tikkonferixxi reżistenza akbar għal elvitegravir milli għal raltegravir. Il-virusijiet li jhegġu mutazzjoni f'amino acid 148, flimkien ma' mutazzjoni ta' reżistenza ta' raltegravir waħda jew aktar, jista' jkollhom ukoll reżistenza klinikament sinifikanti għal dolutegravir.

Esperjenza klinika

L-evidenza tal-effikaċja ta' raltegravir kienet ibbażata fuq l-analiżi tad-dejta ta' 96 ġimgħa minn żewġ provi randomizzati, double-blind, ikkontrollati bil-placebo (BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2, Protokoll 018 u 019) fuq pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li diġà rċevew trattament antiretrovirali qabel, l-analiżi tad-dejta ta' 240 ġimgħa minn prova randomizzata, double blind, ikkontrollata bis-sustanza attiva (STARTMRK, Protokoll 021) fuq pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li ma rċevewx trattament antiretrovirali qabel u l-analiżi ta' dejta ta' 96 ġimgħa minn prova randomizzata, double blind, ikkontrollata bis-sustanza attiva (ONCEMARK Protokoll 292) f'pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li ma rċevewx trattament antiretrovirali.

Effikaċja

Pazjenti adulti li diġà rċevew it-trattament qabel

BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2 (provi multi-ċentri, randomizzati, *double-blind*, ikkontrollati bi placebo) evalwaw is-sigurtà u l-attività antiretrovirali ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum vs. placebo f'kombinazzjoni ma' terapija ta' sfond ottimizzata (OBT), f'pazjenti infettati bl-HIV, ta' 16-il sena jew akbar, b'reżistenza iddokumentata għal mill-anqas medicina waħda minn kull waħda minn 3 klassijiet (NRTIs, NNRTIs, PIs) ta' terapiji antiretrovirali. Qabel ir-randomizzazzjoni, l-OBT intgħażlu mill-investigatur fuq il-baži tal-istorja preċedenti tal-pazjent, kif ukoll fuq il-baži tal-ittejtjar tar-reżistenza virali ġenotipika u fenotipika fil-linja baži.

Id-demografiċi tal-pazjent (sess, età u razza) u l-karatteristiċi fil-linja baži kienu komparabbli bejn il-gruppi li rċevew raltegravir 400 mg darbtejn kuljum u l-placebo. Il-pazjenti kellhom espożizzjoni preċedenti għal medjan ta' 12-il antiretrovirali għal medjan ta' 10 snin. Fl-OBT intuża medjan ta' 4 ARTs.

Riżultati ta' analiżi ta' ġimgha 48 u ġimgha 96

Ir-riżultati fit-tul (Ġimgha 48 u Ġimgha 96) għall-pazjenti fuq id-doża rrikkmandata ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum mill-istudji BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2 miġburin flimkien huma murija f' Tabella 2.

Tabella 2
Riżultati tal-Effikaċja f' Ġimghat 48 u 96

BENCHMRK 1 u 2 Miġburin Flimkien	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
HIV-RNA perċentwali < 400 kopja/mL (95% CI)				
Il-pazjenti kollha†	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Karatteristika tal-Linja bazi‡				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100,000 kopja/mL	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³				
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 ċellola/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Punteġġ tas-sensittività (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 u oġhla	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNA perċentwali < 50 kopja/mL (95% CI)				
Il-pazjenti kollha†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Karatteristika tal-Linja bazi‡				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100,000 kopja/mL	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³				
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 ċellola/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Punteġġ tas-Sensittività (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 u oġhla	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

BENCHMRK 1 u 2 Miġburin Flimkien	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
Parametru	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Bidla Medja fiċ-Ċelloli CD4 (95% CI), ċelloli/mm3				
Il-pazjenti kollha† Karatteristiċi tal-Linja baži‡	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100,000 kopja/mL	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm3	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm3	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 ċellola/mm3	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Punteġġ tas-sensittività (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 u ogħla	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Pazjent li ma jtemmx it-trattament huwa imputazzjoni ta' falliment: il-pazjenti li waqfu qabel iż-żmien huma imputati bhala falliment wara. Huma rrapportati l-perċentwali ta' pazjenti b'rispons u l-intervall ta' kunfidenza (CI) relatat ta' 95%.

‡ Għal analiżi skont il-fatturi pronjoċi, il-fallimenti viroloġiċi ġew avanzati għal perċentwali < 400 u 50 kopja/mL. Għall-bidliet medji fil-CD4, intuża l-carry-forward tal-linja baži għall-fallimenti viroloġiċi.

§ Il-Punteġġ tas-Sensittività Ġenotipika (GSS) ġie definit bhala l-ARTs orali totali fit-terapija ta' sfond ottimizata (OBT) li għalihom iżolat virali ta' pazjent wera sensittività ġenotipika bbażata fuq test tar-reżistenza ġenotipika. L-użu ta' enfuvirtide f'OBT f'pazjenti li ma kinux hadu enfuvirtide qabel ġie meqjus bhala mediċina attiva waħda f'OBT. Bl-istess mod, l-użu ta' darunavir f'OBT f'pazjenti li ma hadux darunavir qabel ġie meqjus bhala mediċina attiva waħda f'OBT.

Raltegravir lahaq risponsi viroloġiċi (permezz tal-metodu Mhux Mlesti = Falliment) għal HIV RNA < 50 kopja/mL f'61.7% tal-pazjenti f'Ġimgha 16 u 62.1% f'Ġimgha 48 u f'57.0% f'Ġimgha 96. Xi pazjenti esperjenzaw *rebound* virali bejn Ġimgha 16 u Ġimgha 96. Fatturi assoċjati ma' falliment jinkludu *viral load* b'linja baži ta' riferiment għoli u OBT li ma kinetx tinkludi tal-anqas sustanza attiva qawwija waħda.

Qalba għal raltegravir (400 mg darbtejn kuljum)

L-istudji SWITCHMRK 1 u 2 (Protokoll 032 u 033) evalwaw pazjenti infettati bl-HIV li rċevew terapija soppressiva (HIV RNA tal-iskrining < 50 kopja/mL; reġim stabbli > 3 xhur) b'lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 pilloli darbtejn kuljum u mill-anqas 2 inibituri nucleoside reverse transcriptase u ġew randomizzati 1:1 biex ikomplu lopinavir (+) ritonavir 2 pilloli darbtejn kuljum (n=174 u n=178, rispettivament) jew jissostitwixxu lopinavir (+) ritonavir b'raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (n=174 u n=176, rispettivament). Ma kinux esklużi pazjenti bi storja preċedenti ta' falliment viroloġiku u n-numru tat-terapiji antiretrovirali preċedenti ma kienx limitat.

Dawn l-istudji twaqqfu wara l-analiżi tal-effikaċja primarja f'Ġimgha 24 minhabba li naqsu li juru n-non-inferjorità ta' raltegravir fil-konfront ta' lopinavir (+) ritonavir. Fiż-żewġ studji f'Ġimgha 24, it-trażzin tal-HIV RNA għal inqas minn 50 kopja/mL ġie miżmum f'84.4% tal-grupp li kien qiegħed jieħu raltegravir meta mqabbel ma' 90.6% tal-grupp li kien qiegħed jieħu lopinavir (+), (Min ma komplix it-trattament = Falliment). Ara sezzjoni 4.4 dwar il-ħtieġa li jingħata raltegravir ma' żewġ sustanzi attivi oħrajn.

Pazjenti adulti li ma rċevewx it-trattament qabel (400 mg darbtejn kuljum)

STARTMRK (prova b'aktar minn ċentru wiehed, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bis-sustanza attiva) evalwat is-sigurtà u l-attività antiretrovirali ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum vs. efavirenz 600 mg fil-hin tal-irqad, f'kombinazzjoni ma' emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate, f'pazjenti infettati bl-HIV li ma rċevewx trattament qabel, li kellhom HIV RNA > 5,000 kopja/mL. Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata bil-livell tal-HIV RNA fl-iskrining ($\leq 50,000$ kopja/mL; u $> 50,000$ kopja/mL) u bl-istatus tal-epatite B jew Ċ (pożittiv jew negattiv).

Id-demografici tal-pazjenti (sess, età u razza) u l-karatteristiċi bażiċi kienu komparabbli bejn il-grupp li kien qiegħed jirċievi raltegravir 400 mg darbtejn kuljum u l-grupp li kien qiegħed jirċievi efavirenz 600 mg fil-hin tal-irqad.

Analizi tar-risultati ta' ġimgħa 48 u ġimgħa 240

Rigward l-iskop primarju finali tal-effikaċġa, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu RNA ta' HIV < 50 kopja/mL f'Ġimgħa 48 kien ta' 241/280 (86.1%) fil-grupp li kien qed jirċievi raltegravir u ta' 230/281 (81.9%) fil-grupp li kien qed jirċievi efavirenz. Id-differenza fil-kura (raltegravir – efavirenz) kienet ta' 4.2% b'95% CI assoċjat ta' (-1.9, 10.3) li jstabilixxi li raltegravir huwa 'mhux inferjuri' għal efavirenz (valur p għal fatt li 'mhux inferjuri' < 0.001). F'ġimgħa 240, id-differenza fil-kura (raltegravir – efavirenz) kienet ta' 9.5% b'95% CI assoċjat ta' (1.7, 17.3). Ir-risultati f'Ġimgħa 48 u f'Ġimgħa 240 għal pazjenti fuq id-doża rrakkomandata ta' 400 mg ta' raltegravir darbtejn kuljum minn STARTMRK qed jintwerew fit-Tabella 3.

Tabella 3
Riżultat tal-Effikaċġa f'Ġimgħa 48 u f'Ġimgħa 240

Studju STARTMRK	48 Ġimgħa		240 Ġimgħa	
	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal- irqad (N = 282)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal-irqad (N = 282)
Percentwali HIV-RNA < 50 kopja/mL (95% CI)				
Il-pazjenti kollha [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Karatteristika tal-linja bażi [‡]				
HIV-RNA	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
> 100,000 kopja/mL	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
≤ 100,000 kopja/mL				
Għadd ta' CD4	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
≤ 50 ċellola/mm ³				
> 50 u	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 ċellola/mm ³				
> 200 ċellola/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Sottotip Virali Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Non-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Bidla Medja fiċ-Ċelloli CD4 (95% CI), ċelloli/mm³				
Il-pazjenti kollha [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Karatteristika tal-Linja Bażi [‡]				

Studju STARTMRK	48 Ġimgha		240 Ġimgha	
	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal- irqad (N = 282)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal-irqad (N = 282)
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100,000 kopja/mL	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 ċellola/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Sottotip Virali Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Pazjent li ma jtemmx it-trattament huwa imputazzjoni ta' falliment: il-pazjenti li waqfu qabel iż-żmien huma imputati bhala falliment wara. Huma rrappurtati l-perċentwali ta' pazjenti b'rispons u intervall ta' kunfidenza (CI) relatat ta' 95%.

‡ Għal analiżi skont il-fatturi pronjostiċi, il-fallimenti viroloġiċi ġew avanzati għal perċentwali < 50 u 400 kopja/mL. Għall-bidliet medji fil-CD4, intuża l-*carry-forward* tal-linja bażi għall-fallimenti viroloġiċi.

Noti: L-analiżi hija bbażata fuq id-dejta kollha disponibbli.

Raltegravir u efavirenz ingħataw ma' emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate.

Pazjenti adulti li ma rċevewx it-trattament qabel (1,200 mg [2 x 600 mg] darba kuljum)

ONCEMRK (prova b'aktar minn ċentru wieħed, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bis-sustanza attiva; Protokoll 292) evalwat is-sigurtà u l-attività antiretrovirali ta' raltegravir 1,200 mg darba kuljum + emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate vs. raltegravir 400 mg darbtejn kuljum, f'kombinazzjoni ma' emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate, f'pazjenti infettati bl-HIV li ma rċevewx trattament qabel, li kellhom HIV RNA > 1,000 kopja/mL. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata bil-livell tal-HIV RNA fl-iskrining (≤100,000 kopja/mL; u > 100,000 kopja/mL) u bl-istatus tal-epatite B jew Ċ (pożittiv jew negattiv).

Id-demografiċi tal-pazjenti (sess, età u razza) u l-karatteristiċi bażiċi kienu komparabbli bejn il-grupp li kien qiegħed jirċievi raltegravir 1,200 mg darba kuljum u l-grupp li kien qiegħed jirċievi raltegravir 400 mg darbtejn kuljum.

Analiżi tar-riżultati ta' Ġimgha 48 u 96

Rigward l-iskop primarju finali tal-effikaċja, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu RNA ta' HIV < 40 kopja/mL f'Ġimgha 48 kien ta' 472/531 (88.9 %) fil-grupp li kien qed jirċievi raltegravir 1,200 mg darba kuljum u ta' 235/2866 (88.3 %) fil-grupp li kien qed jirċievi raltegravir 400 mg darbtejn kuljum. Id-differenza fil-kura (raltegravir 1,200 mg darba kuljum – raltegravir 400 mg darbtejn kuljum) kienet ta' 0.5 % b'95 % CI assoċjat ta' (-4.2, 5.2) li jstabilixxi li raltegravir 1,200 mg darba kuljum huwa 'mhux inferjuri' għal raltegravir 400 mg darbtejn kuljum.

F'Ġimgha 96, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu HIV RNA < 40 kopja/mL kien 433/531 (81.5 %) fil-grupp li kien qed jirċievu raltegravir 1,200 mg darba kuljum u 213/266 (80.1 %) fil-grupp li kien qed jirċievi raltegravir 400 mg darbtejn kuljum. Id-differenza fit-trattament (raltegravir 1,200 mg darba kuljum-raltegravir 400 mg darbtejn kuljum) kienet 1.5 % b'CI ta' 95 % assoċjat ta' (-4.4, 7.3). Ir-riżultati ta' Ġimgha 48 u Ġimgha 96 minn ONCEMRK huma murija f'Tabella 4.

Tabella 4
Riżultat tal-Effikaċċja f'Ġimghat 48 u 96

Parametru	48 Ġimgha		96 Ġimgha	
	Raltegravir 600 mg (1,200 mg darba kuljum) (N = 531)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1,200 mg darba kuljum) (N = 531)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 266)
Perċentwali HIV-RNA < 40 kopja/mL (95 % CI)				
Il-pazjenti kollha [†]	88.9 (85.9, 91.4)	88.3 (83.9, 91.9)	81.5 (78.0, 84.8)	80.1 (74.8, 84.7)
Karatteristika tal-linja bażi [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	86.7 (80.0, 91.8)	83.8 (73.4, 91.3)	84.7 (77.5, 90.3)	82.9 (72.0, 90.8)
≤ 100,000 kopja/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)
Għadd ta' CD4 ≤ 200 ċellola/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 ċellola/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)
Sottotip Virali Clade B	94.6 (91.4, 96.8)	93.7 (89.0, 96.8)	90.0 (86.0, 93.2)	88.9 (83.0, 93.3)
Mhux Clade B B	93.6 (89.1, 96.6)	93.2 (84.9, 97.8)	89.5 (84.1, 93.6)	94.4 (86.2, 98.4)
Bidla Medja fiċ-Ċelloli CD4 (95 % CI), ċelloli/mm³				
Il-pazjenti kollha [‡]	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Karatteristika tal-linja bażi [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
≤ 100,000 kopja/mL	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
Għadd ta' CD4 ≤ 200 ċellola/mm ³	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
> 200 ċellola/mm ³	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)
Sottotip Virali Clade B	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
Mhux Clade B B	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)

[†] Pazjent li ma jtemmx it-trattament huwa imputazzjoni ta' falliment: il-pazjenti li waqfu qabel iż-żmien huma imputati b'hala falliment wara. Huma rrapportati l-perċentwali ta' pazjenti b'rispons u intervall ta' kunfidenza (CI) relatat ta' 95%.

[‡] Għal analiżi skont il-fatturi pronjożiċi, il-fallimenti viroloġiċi ġew avvanzati għal perċentwali < 40 kopja/mL. Għall-bidliet medji fil-CD4, intuża l-*carry-forward* tal-linja bażi għall-fallimenti viroloġiċi.

Raltegravir 1,200 mg QD u raltegravir 400 mg BID ingħataw ma' emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Kif muri f'voluntiera b'saħħithom li nghataw doži orali singoli ta' raltegravir fuq stonku vojt, raltegravir jiġi assorbit malajr b' t_{max} ta' madwar 3 sigħat wara d-doża. L-AUC u s- C_{max} ta' raltegravir jiżdiendu proporzjonalment fuq il-firxa tad-doża ta' 100 mg sa 1600 mg. Is- $C_{12\text{ hr}}$ ta' raltegravir tiżdiend proporzjonalment fuq il-firxa tad-doża 100 mg sa 800 mg u tiżdiend xi ftit anqas mid-doża proporzjonalment fuq il-firxa tad-doża 100 mg sa 1600 mg. Il-proporzjonalità tad-doża ma ġietx stabbilita fil-pazjenti.

B'doża ta' darbtejn kuljum, l-istat farmakokinetiku fiss jinkiseb malajr, fi żmien madwar l-ewwel jumejn tat-teħid tad-doża. Hemm minn ftit sa l-ebda akkumulazzjoni fl-AUC jew fis- C_{max} u evidenza ta' ftit akkumulazzjoni fis- $C_{12\text{ hr}}$. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' raltegravir ma ġietx stabbilita.

Raltegravir 1,200 mg darba kuljum hija wkoll assorbita malajr b'medjan 1.5 sa 2 sigħat fuq stonku vojt u jiġġenera punti għoljin ta' assorbiment aktar eżatti b'tendenza għal C_{max} oġħla mqabbel ma' raltegravir darbtejn kuljum (1 x 400 mg pillola darbtejn kuljum). B'żieda ma' dan, b'mod relattiv mal-formulazzjoni ta' raltegravir 400 mg il-formulazzjoni ta' raltegravir 600 mg użata fir-regimen tad-dożaġġ-1,200 mg (2x600 mg) għandha biodisponibbiltà relattivament oġħla (b'21 sa 66%). Ladarba assorbiti, iż-żewġ formulazzjonijiet ta' raltegravir jeżibixxu farmakokinetiċi sistematiċi simili. F'pazjenti, wara d-dożaġġ ta' raltegravir 1,200 mg darba kuljum, l-istat AUC₀₋₂₄ fiss kien 53.7 h·µM, C₂₄ kien 75.6 nM, u medjan T_{max} kien 1.50 h.

Raltegravir 400 mg darbtejn kulljum jista' jingħata mal-ikel jew mingħajru. Raltegravir kien mogħti mingħajr rigward għal ikel fl-istudju pivotali u studji effikaċji f'pazjenti infettati bl-HIV. L-għoti ta' doži multipli ta' raltegravir wara ikla b'xaħam modern, ma affettwax ir-raltegravir AUC għal grad klinikament elokwenti b'żieda ta' 13% b'mod relattiv għal stonku vojt. Raltegravir $C_{12\text{-il siegħa}}$ kien 66% oġħla u C_{max} was 5% oġħla wara ikla b'xaħam moderat imqabbla ma' stonku vojt. L-għto ta' raltegravir wara ikla b'xaħam oġħli żiedet l- AUC u C_{max} b'bejn wieħed u ieħor 2-drabi u żiedet $C_{12\text{il siegħa}}$ b' 4.1-drabi. L-għoti ta' raltegravir wara ikla b'xaħam baxx naqqset l- AUC u C_{max} b' 46% u 52%, rispettivament; $C_{12\text{ hr}}$ kien essenzjalment mhux mibdul. L-ikel jidher li jżid il-varjabbiltà farmakokinetika relattiva mal-istonku vojt.

Raltegravir 600 mg pilloli (2 x 600 mg darba kuljum) jista' jingħata mal-ikel jew mingħajru. Studju dwar l-effett ta' doża waħda tal-ikel uriet li l-1,200 mg darba kuljum kellha effetti tal-ikel simili jew iżgħar meta studjata taħt kundizzjonijiet ta' ikel b'xaħam oġħoli u xaħam baxx meta mqabbla mal-400 mg darbtejn kuljum. L-għoti ta' ikla b'xaħam baxx ma' raltegravir 1,200 mg darba kuljum irriżultat f'nuqqas ta' 42% f' AUC_{0-last}, 52% nuqqas f' C_{max} , u nuqqas ta' 16% f' $C_{24\text{ hr}}$. L-għoti ta' ikla b'xaħam għoli rriżultat f'żieda ta' 1.9% f' AUC_{0-last}, 2.8% nuqqas f' C_{max} , u nuqqas ta' 12% f' $C_{24\text{ hr}}$.

B'mod ġenerali, kienet osservata varjabbiltà konsiderevoli fil-farmakokinetiċi ta' raltegravir. Għall- $C_{12\text{ hr}}$ osservat f'BENCHMRK 1 u 2, il-koeffiċjent tal-varjazzjoni (CV) għall-varjabbiltà bejn persuna u oħra = 212% u CV għall-varjabbiltà fl-istess persuna = 122%. Is-sorsi tal-varjabbiltà jistgħu jinkludu differenzi fl-għoti fl-istess hin mal-ikel u mediċini konkomitanti.

Distribuzzjoni

Raltegravir huwa madwar 83% marbut mal-proteina fil-plażma fuq firxa ta' koncentrazzjoni ta' 2 sa 10 µM.

Raltegravir malajr għadda mis-sekonda fil-firien, iżda ma ppenetrax il-moħħ b'xi ammonti sinifikanti.

F'żewġ studji ta' pazjenti infettati bl-HIV-1 li rċievew 400 mg raltegravir darbtejn kuljum, raltegravir instab faċilment fil-fluwidu tal-moħħ u tas-sinsla. Fl-ewwel studju (n=18), il-koncentrazzjoni medjana fil-fluwidu tal-moħħ u s-sinsla kienet ta' 5.8% (medda minn 1 sa 53.5%) tal-koncentrazzjoni korrispondenti fil-plażma. Fit-tieni studju (n=16), il-koncentrazzjoni medjana fil-fluwidu tal-moħħ u s-sinsla kienet ta' 3% (medda minn 1 sa 61%) tal-koncentrazzjoni korrispondenti fil-plażma. Dawn il-

proporzjonijiet medjana huma madwar 3 sa 6 darbiet aktar baxxi mill-proporzjon hieles ta' raltegravir fil-plazma.

Bijotrasformazzjoni u eskrezzjoni

Il-half-life terminali apparenti huwa ta' madwar 9 sigħat, b'half-life ta' α -phase iqsar (~1 siegħa) li tammonta għal hafna mill-AUC. Wara l-ghoti ta' doża orali ta' raltegravir radjutikkettat, madwar 51 sa 32% tad-doża giet eliminata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Fl-ippurgar, kien hemm biss raltegravir, li l-parti l-kbira minnu x'aktarx li tigi minn idroliżi ta' raltegravir-glucuronide merfi fil-bajl kif osservat fi speċijiet ta' qabel l-użu kliniku. Żewġ komponenti, jiġifieri raltegravir u raltegravir-glucuronide, instabu fl-awrina u kkontribwixxew għal madwar 9 u 23% tad-doża, rispettivament. L-entità maġġura li kienet qed tiċċirkola kienet raltegravir u din irrappreżentat madwar 70% tar-radjuattività totali; ir-radjuattività li baqgħet fil-plazma kienet irrappreżentata minn raltegravir-glucuronide. Studji b'inibituri kimiċi iżoformi-selettivi u cDNA-expressed UDP-glucuronosyltransferases (UGT) juru li UGT1A1 hija l-enzima ewlenija responsabbli għal formazzjoni ta' raltegravir-glucuronide. B'hekk, id-dejta tindika li l-mekkaniżmu ta' eliminazzjoni maġġur ta' raltegravir fil-bnedmin huwa glukuronidazzjoni medjata minn UGT1A1.

Polymorfizmu UGT1A1

Fi tqabbil ta' 30 sugġett b'genotip *28/*28 ma' 27 sugġett b'genotip ta' tip selvaġġ, il-proporzjon tal-medja ġeometrika (90% CI) ta' AUC kien 1.41 (0.96, 2.09) u l-proporzjon tal-medja ġeometrika ta' $C_{12\text{hr}}$ kien 1.91 (1.43, 2.55). Aġġustament fid-doża mhuwiex meqjus neċessarju f' sugġetti b'attività UGT1A1 innaqqsa minhabba polimorfizmu genetikku.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Fuq il-baži ta' studju għat-tqabbil tal-formulazzjoni fuq voluntiera adulti b'saħħithom, il-pillola li tomgħodha u l-granuli għal sospensjoni orali għandhom bijodisponibbiltà orali akbar meta mqabbla mal-pillola ta' 400 mg. F'dan l-istudju, l-ghoti tal-pillola li tomgħodha ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham wassal għal tnaqqis medju ta' 6% fl-AUC, tnaqqis ta' 62% fis- C_{max} , u zieda ta' 188% fis- $C_{12\text{hr}}$ meta mqabbel mal-ghoti fuq stonku vojta. L-ghoti tal-pillola li tomgħodha ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham ma jaffettwax il-farmakokinetiċi ta' raltegravir b'mod klinikament sinifikanti u l-pillola li tomgħodha tista' tinghata mingħajr konsiderazzjoni għall-ikel. L-effett tal-ikel fuq il-granuli għal formulazzjoni ta' sospensjoni orali ma giex studjat.

Tabella 8 turi l-parametri farmakokinetiċi fil-pillola ta' 400 mg, il-pillola li tomgħodha, u l-granuli għal sospensjoni orali, skont il-piż tal-ġisem.

Tabella 5

Parametri Farmakokinetiċi ta' Raltegravir IMPAACT P1066 Wara l-Għoti tad-Doži f' Sezzjoni 4.2 (minbarra trabi tat-twelid)

Piż tal-ġisem	Formulazzjoni	Doża	N*	Medja ġeometrika (%CV) AUC _{0-12hr} (µM•sigħat)	Medja ġeometrika (%CV) C _{12hr} (nM)
≥25 kg	Pillola miksija b'rita	400 mg darbtejn kuljum	18	14.1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Pillola li tomgħodha	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ara t-tabelli tad-dożaġġ għall-pillola li tomgħodha	9	22.1 (36%)	113 (80%)
11 sa inqas minn 25 kg	Pillola li tomgħodha	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ara t-tabelli tad-dożaġġ għall-pillola li tomgħodha	13	18.6 (68%)	82 (123%)

Piż tal-gisem	Formulazzjoni	Doża	N*	Medja ġeometrika (%CV†) AUC _{0-12hr} (µM•sighat)	Medja ġeometrika (%CV†) C _{12hr} (nM)
3 sa inqas minn 20 kg	Sospensjoni orali	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ara t-tabelli tad-dożaġġ għall-pillola li tomgħodha	19	24.5 (43%)	113 (69%)

*Numru ta' pazjenti b'riżultati ta' farmakokinetika (PK) intensiva fid-doża finali rakkomandata.
†Koeffiċjent ġeometriku tal-varjazzjoni.

Anzjani

Ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti tal-età fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir fuq il-medda ta' etajiet studjata mar-raltegravir 400 mg darbtejn kuljum. Ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti tal-età fuq farmakokinetiċi ta' raltegravir fuq il-medda ta' etajiet studjati fi ONCEMRK ma' raltegravir 1,200 mg (2 x 600 mg) darba kuljum.

Sess, razza u BMI

Ma kien hemm ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti minhabba s-sess, razza etniċità jew il-piż tal-gisem f'adulti għal raltegravir 400 mg darbtejn kuljum, u ebda effett klinikament sinifikanti fuq farmakokinetiċi ta' raltegravir ma kienx konkluż. Għal raltegravir 1,200 mg (2 x 600 mg) darba kuljum, l-analiżi tal-popolazzjoni ta' PK ukoll uriet li l-impatt fuq is-sess, razza, etniċità u l-piż tal-gisem mhumiex klinikament sinifikanti.

Indeboliment tal-kliewi

L-eliminazzjoni mill-kliewi ta' prodott mediċinali mhux mibdul hija mogħdija ta' eliminazzjoni minuri. Fl-adulti, ma kien hemm l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi serju u suġġetti f'saħħithom (ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC tal-400 mg darbtejn kuljum). Minhabba li l-punt kemm raltegravir jista' jkun dijalizzabbli m'huwiex magħruf, dożaġġ qabel sessjoni ta' dijaliżi għandu jiġi evitat. L-ebda studju dwar l-indeboliment tal-kliewi ma ġie mwettaq b'raltegravir 1,200 mg darba kuljum madankollu bbażat fuq ir-riżultati bil-pillola ta' 400 mg darbtejn kuljum, l-ebda effett kliniku sinifikanti ma hu mistenni.

Indeboliment epatiku

Raltegravir huwa eliminat primarjament fil-fwied. Fl-adulti, ma kien hemm l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn pazjenti b'indeboliment epatiku moderat u suġġetti f'saħħithom. L-effett ta' indeboliment epatiku serju fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir ma ġiex studjat (ara sezzjoni 4.2 u 4.4 tal-SmPC tal-400 mg darbtejn kuljum). L-ebda studju ta' indeboliment epatiku ma ġie mwettaq b'raltegravir 1,200 mg darba kuljum, madankollu, bbażat fuq ir-riżultati bil-pillola ta' 400 mg darbtejn kuljum, l-ebda effett kliniku sinifikanti ma hu mistenni għal indeboliment epatiku hafif u moderat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Saru studji tossikoloġiċi li mhumiex kliniċi inkluż studji konvenzjonali tal-farmakoloġija tas-sigurtà, tossiċità ta' doża ripetuta, ġenotossiċità, tossiċità tal-iżvilupp, u effett tossiku fuq iż-żgħażaġh, b'raltegravir fuq ġrieden, firien, klieb u fniek. Effetti fuq livelli ta' espożizzjoni li huma ferm f'eċċess tal-livelli ta' espożizzjoni kliniċi ma jindikaw ebda periklu speċjali għall-bniedem.

Mutageniċità

L-ebda evidenza ta' mutageniċità jew ġenotossiċità ma ġiet osservata f'testijiet (Ames) ta' mutagenesi mikrobjali *in vitro*, assaġġi alkaline elution *in vitro* għat-tkissir tad-DNA u studji ta' aberrazzjoni tal-kromożoni *in vitro* u *in vivo*.

Karċinoġeniċità

Studju dwar il-karċinoġeniċità ta' raltegravir fil-ġrieden ma wera ebda potenzjal karċinoġeniku. Fl-ogħla livelli tad-doża, 400 mg/kg/kuljum fin-nisa u 250 mg/kg/kuljum fl-irġiel, l-esponiment

sistemiku kien simili għal dak fid-doża klinika ta' 1,200 mg darba kuljum. Fil-firien, ġew identifikati tumuri (karċinoma taċ-ċelloli skwamużi) tal-immieher/nasofaringi fi 300 u 600 mg/kg/kuljum fin-nisa u fi 300 mg/kg/kuljum fl-irġiel. Din in-neoplasija tista' tirriżulta minn depożizzjoni lokali u/jew aspriazzjoni ta' medicina fuq il-mukoża tal-immieher/nasofaringite matul dożaġġ gavagali orali u irritazzjoni u infjammazzjoni kronika sussegwenti; huwa probabbli li hija ta' rilevanza limitata għall-użu kliniku maħsub. Fin-NOAEL, l-esponiment sistemiku kien simili għal dak fid-doża klinika ta' 400 mg darbtejn kuljum. Studji tal-ġenotossicità standard sabiex jiġu evalwati l-mutagenicità u l-klastogenicità kienu negattivi.

Effett tossiku fuq l-iżvilupp

Raltegravir ma kienx teratoġeniku fl-istudji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-firien u l-fniek. Żieda zġhira fl-inċidenza ta' kustilji supernumerarji, varjant fil-proċess ta' żvilupp normali, kienet osservata f'feti ta' firien nisa esposti għal raltegravir f'madwar 4.4 drabi l-espożizzjoni umana bid-doża rakkomandata fil-bniedem (RHD) fuq il-baži ta' AUC_{0-24 hr}. L-ebda effett fuq l-iżvilupp ma deher fi 3.4 drabi l-espożizzjoni umana bl-RHD. Riżultati simili ma kinux osservati fil-fniek.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Fuq ġewwa tal-pillola

- Microcrystalline cellulose
- Hypromellose 2910
- Magnesium stearate
- Croscarmellose sodium

Kisi b'rita

- Lactose monohydrate
- Hypromellose 2910
- Titanium dioxide
- Triacetin
- Iron oxide yellow
- Black iron oxide

Din il-pillola jista' jkolla ammont ta' traċċa ta' wax tal-carnauba.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm il-flixxun magħluq sewwa, bid-dessikant ġo fih sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'tapp tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal, sigill ta' induzzjoni u dessikant silica gel:

Huma disponibbli żewġ daqsijiet ta' pakkett: flixxun 1 b'60 pillola, u pakkett multiplu li fih 180 (3 flixxen ta' 60) pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/xxx
EU/1/07/436/007

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Diċembru 2007
Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Mejju 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 25 mg pilloli li tomgħodhom
ISENTRESS 100 mg pilloli li tomgħodhom

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tomgħodha fiha 25 mg ta' raltegravir (bhala potassju).
Kull pillola li tomgħodha fiha 100 mg ta' raltegravir (bhala potassju).

Eċċipjenti b'effett magħruf ta' 25mg

Kull pillola li tomgħodha fiha sa: 0.54 mg fructose, 0.47 mg aspartame (E 951), 3.5 mg sucrose u 1.5 mg sorbitol (E 420).

Eċċipjenti b'effett magħruf ta' 100mg

Kull pillola li tomgħodha fiha sa: 1.07 mg fructose, 0.93 mg aspartame (E 951), 7 mg sucrose u 2.9 mg sorbitol (E 420).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tomgħodha

Pillola li tomgħodha ta' 25 mg

Ta' lewn isfar ċar, għamla tonda, pillola li tomgħodha bil-logo korporattiv ta' MSD fuq naħa waħda u "473" fuq in-naħa l-oħra.

Pillola li tomgħodha ta' 100 mg

Ta' lewn oranġjo ċar, għamla ovali, b'sinjal imnaqqax fuq iż-żewġ naħat bil-logo korporattiv ta' MSD u "477" fuq naħa waħda u mingħajr kitba fuq in-naħa l-oħra.
Il-pillola tista' tinqasam f' doži indaqs ta' 50 mg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ISENTRESS huwa indikat f' kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali anti-retrovirali oħra għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza tal-bniedem (HIV-1) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 5.1 u 5.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġar ta' infezzjoni bl-HIV.

Pożoloġija

ISENTRESS għandu jintuża flimkien ma' terapiji antiretrovirali (ARTs) attivi oħra (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Id-doża massima tal-pillola li tomgħodha hija 300 mg darbtejn kuljum.

Minhabba li l-formulazzjonijiet għandhom profili farmakokinetiċi differenti, la l-pilloli li tomgħodhom u lanqas il-granuli għal sospensjoni orali ma għandhom jiġu sostitwiti bil-pillola ta' 400 mg jew bil-

pillola ta' 600 mg (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli li tomghodhom ma g'ewx studjati f'adoloxxenti (12 sa 18-il sena) jew adulti infettati bl-HIV.

Popolazzjoni Pedjatrika

Tfal ta' mill-inqas 11 kg, doża abbażi tal-piż tal-pillola li tomghodha sa doża massima ta' 300 mg, darbtejn kuljum kif speċifikat f'Tabella 1 u 2. Il-pilloli li tomghodhom huma disponibbli f'qawwiet ta' 25 mg u ta' 100 mg b'sinjal minfejn taqşam il-pillola.

Ara sezzjoni 5.2 dwar id-dejta limitata li fuqha huma bbażati dawn ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża.

Tabella 1: Doża Rakkomandata* ghal ISENTRESS Pilloli li Tomghodhom ghal Pazjenti Pedjatriċi li Jiżnu Mill-Inqas 25 kg

Piż tal-ġisem (kg)	Doża	Numru ta' pilloli li jintmagħdu
25 sa inqas minn 28	150 mg darbtejn kuljum	1.5 x 100 mg [†] darbtejn kuljum
28 sa inqas minn 40	200 mg darbtejn kuljum	2 x 100 mg darbtejn kuljum
Mill-inqas 40	300 mg darbtejn kuljum	3 x 100 mg darbtejn kuljum

*Id-dożaġġ rakkomandat ibbażat fuq il-piż għall-pillola li tomghodha huwa bbażat fuq madwar 6 mg/kg/doża darbtejn kuljum (see section 5.2).
[†]Il-pillola li tomghodha ta' 100 mg tista' tinqasam f'żewġ doži ugwali ta' 50 mg. Madankollu, it-tkissir tal-pilloli għandu jiġi evitat kull meta dan ikun possibbli.

Jekk mill-inqas ta' 4 ġimgħat u jiżnu għallinqas 3 kg sa inqas minn 25 kg: Dożaġġ ibbażat fuq id-doża, kif speċifikat fit-Tabella 2.

Għal pazjenti li jiżnu bejn 11 u 20 kg, tista' tintuża jew il-pillola li tomghodha jew is-sospensjoni orali, kif speċifikat fit-Tabella 2. Il-pazjenti jistgħu jibqgħu fuq is-sospensjoni orali diment li l-piż tagħhom ikun inqas minn 20 kg. Irreferi għat-Tabella 2 għal dożaġġ xieraq (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 2: Doża Rakkomandata* ghal ISENTRESS Granuli ghal Sospensjoni Orali u Pilloli li Tomghodhom f'Pazjenti Pedjatriċi mill-inqas ta' età ta' 4 ġimgħat u li jiżnu 3 sa 25 kg

Piż tal-ġisem (kg)	Volum (Doża) ta' Sospensjoni li għandha Tingħata	Numru ta' Pilloli li Tomghodhom
3 sa inqas minn 4	2.5 mL (25 mg) darbtejn kuljum	
4 sa inqas minn 6	3 mL (30 mg) darbtejn kuljum	
6 sa inqas inn 8	4 mL (40 mg) darbtejn kuljum	
8 sa inqas minn 11	6 mL (60 mg) darbtejn kuljum	
11 sa inqas minn 14 [†]	8 mL (80 mg) darbtejn kuljum	3 x 25 mg darbtejn kuljum
14 sa inqas minn 20 [†]	10 mL (100 mg) darbtejn kuljum	1 x 100 mg darbtejn kuljum
20 sa inqas minn 25		1.5 x 100 mg [‡] darbtejn kuljum

* Id-dożaġġ rakkomandat ibbażat fuq il-piż għall-pillola li tomghodha, u għas-sospensjoni orali f'10 mL ta' ilma huwa bbażat fuq madwar 6 mg/kg/doża darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2).
[†]Għal piż bejn 11 u 20 kg tista' tintuża jew formolazzjoni jew oħra.
 Nota: Il-pilloli li tomghodhom jiġu bħala 25 mg u 100 mg pilloli.
[‡] Il-pillola li tomghodha ta' 100 mg tista' tinqasam f'żewġ doži ugwali ta' 50 mg. Madankollu, kull meta jkun possibbli għandu jiġi evitat li l-pilloli jinqasmu.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli fi trabi tat-twelid li jitwiieldu qabel. L-użu ta' ISENTRESS mhuwiex rakkomandat fi trabi tat-twelid li jitwiieldu qabel.

Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex iżommu l-appuntamenti skedati minhabba li d-doża ta' ISENTRESS trid tiġi aġġustata hekk kif jikber/tikber it-tifel/tifla.

Formulazzjonijiet u qawwiet addizzjonali disponibbli:

ISENTRESS huwa disponibbli wkoll f'pillola ta' 400 mg għall-użu u bħala granuli għal sospensjoni orali. Irreferi għall-SmPCs tal-pillola ta' 400 mg u tal-granuli għal sospensjoni orali għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' raltegravir fi trabi tat-twelid (<37 ġimgħa ta' ġestazzjoni) u piż tat-twelid baxx (<2,000 g) ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'din il-popolazzjoni u ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

ISENTRESS huwa disponibbli wkoll għal pazjenti adulti u għal pazjenti pedjatriċi (li jiżnu tal-inqas 40 kg), bħala pillola ta' 600 mg li għandha tingħata bħala 1,200 mg darba kuljum (żewġ pilloli ta' 600 mg) għal pazjenti li qatt ma ħadu l-kura qabel jew pazjenti li huma mraġżnin viroloġikament fuq reġimen inizjali ta' ISENTRESS 400 mg darbtejn kuljum. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' 600 mg għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ.

Anzjani

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' raltegravir fl-anzjani (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, ISENTRESS għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' raltegravir ma ġewx determinati f'pazjenti b'disturbi inerenti serji tal-fwied. Għalhekk, ISENTRESS għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

ISENTRESS pilloli li tomgħodhom jistgħu jingħataw mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li terapija antiretrovirali attwali ma tikkurax l-HIV u ma ngħatatx prova li din timpedixxi t-trasmissjoni tal-HIV lil haddiehor permezz ta' kuntatt mad-demm.

Raltegravir għandu barriera ġenetika relattivament baxxa għar-reżistenza. Għaldaqstant, kull meta jkun possibbli, raltegravir għandu jingħata ma' żewġ ARTs attivi oħra sabiex jitnaqqas il-potenzjal ta' falliment viroloġiku u l-iżvilupp tar-reżistenza (ara sezzjoni 5.1).

F'pazjent li qatt ma ħadu l-kura qabel ART qabel, l-informazzjoni mill-istudji kliniċi dwar l-użu ta' raltegravir hija limitata għall-użu f'kombinazzjoni ma' żewġ inibituri nucleotide reverse transcriptase (NRTIs) (emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate).

Dipressjoni

Dipressjoni, inkluż ħsibijiet ta' suwiċidju u mġibiet suwiċijali, ġew irrapportati, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja pre-eżistenti ta' dipressjoni jew mard psikjatriku. Għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti bi storja pre-eżistenti ta' dipressjoni jew mard psikjatriku.

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' raltegravir ma ġewx determinati f'pazjenti b'disturbi inerenti serji tal-fwied. Għalhekk, raltegravir għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Pazjenti li diġà jkollhom disfunzjoni tal-fwied fosthom epatite kronika għandhom frekwenza akbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni u għandhom jiġu mmonitorjati skont metodi standard. Jekk ikun hemm evidenza ta' mard tal-fwied li jmur għall-agħar f'tali pazjenti, wieħed għandu jikkunsidra l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament.

Pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika u ttrattati b'terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet epatiċi avversi gravi u potenzjalment fatali.

Osteonekrosi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattoralja (fosthom l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosuppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli), każi ta' osteonekrosi ġew irrappurtati b'mod partikolari f'pazjenti b'mard tal-HIV avanzat u/jew b'esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati sabiex ifittxu parir mediku jekk iħossu wġiħ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

Sindromu ta' attivazzjoni immunitarja mill-ġdid

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja serja fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali ikkombinata (CART), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunisti asintomatiċi jew residwali u din tista' tikkaġuna kondizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravament ta' sintomi. Normalment, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite b'cytomegalovirus, infezzjonijiet ġeneralizzati u/jew fokali b'majkobatterji u pneumonja ikkaġunata minn Pneumocystis jiroveci (qabel magħruf bħala Pneumocystis carinii). Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u għandu jinbeda trattament meta jkun meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Antaċidi

L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi tal-aluminju u tal-manjeżju rrizulta f'livelli mnaqqsin tal-plasma ta' raltegravir. L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi tal-aluminju u/jew tal-manjeżju mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Rifampicin

Għandha tintuża attenzjoni meta raltegravir jingħata fl-istess ħin ma' provokaturi qawwija ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 (eż. Rifampicin). Rifampicin inaqqas il-livelli ta' raltegravir fil-plażma; l-impatt fuq l-effikaċja ta' raltegravir mhuwiex magħruf. Madankollu jekk l-għoti flimkien ma' rifampicin ikun inevitabbli, l-irduppar tad-doża ta' raltegravir jista' jiġi kkunsidrat fl-adulti. M'hemmx dejta biex tiggwida l-għoti fl-istess ħin ta' raltegravir ma' rifampicin f'pazjenti ta' taħt it-18-il sena (ara sezzjoni 4.5).

Mijopatija u rabdomijolisi

Mijopatija u rabdomijolisi ġew irrappurtati. Uża b'kawtela f'pazjenti li kellhom mijopatija jew rhabdomyolysis fil-passat jew li jbatu minn sitwazzjonijiet predisposti inkluż mediċini oħra assoċjati ma' dawn il-kundizzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet qawwija u ta' sensitività eċċessiva fil-ġilda

Reazzjonijiet qawwijin fil-ġilda, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja, u jikkawżaw mewt ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu raltegravir, il-biċċa l-kbira flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn assoċjati ma' dawn ir-reazzjonijiet. Dawn jinkludu każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide. Ġew irrappurtati wkoll reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, funzjoni ħażina tal-organi, li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied. Waqqaf raltegravir u sustanzi oħra ta' suspett minnufih jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda jew ta' sensitività eċċessiva (li jinkludu, iżda mhux biss, raxx qawwi jew raxx flimkien ma' deni, tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, għeja, uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, selhiet fil-ħalq, konguntivite, edima fil-wieċ, epatite, eosinofilja u angjoedima). L-istat kliniku inkluż l-aminotransferases tal-fwied għandu jiġi mmonitorjat u għandha tinbeda kura xierqa. Wara l-bidu ta' raxx qawwi dewmien biex titwaqqaf il-kura b' raltegravir jew b'xi sustanza oħra ssuspettata jista' jwassal għal reazzjoni ta' periklu għall-ħajja.

Raxx

Ir-raxx kien aktar komuni f'pazjenti li kienu ħadu t-trattament qabel u li kienu qegħdin jirċievu reġimens li kien fihom raltegravir u darunavir meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qegħdin jirċievu raltegravir mingħajr darunavir jew darunavir mingħajr raltegravir (ara sezzjoni 4.8).

Pillola li tomgħodha ta' 25 mg

Fructose

Dan il-prodott mediċinali fih fructose sa 0.54 mg f'kull pillola.
Fructose jista' jagħmel ħsara lis-snien.

Sorbitol

Dan il-prodott mediċinali fih sorbitol (E 420) sa 1.5 mg f'kull pillola.
Fi prodotti mediċinali għall-użu orali, sorbitol jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess ħin.

Aspartame

Dan il-prodott mediċinali fih aspartame (E 951), sors ta' phenylalanine. Kull 25 mg pillola li tomgħodha fiha sa 0.47 mg aspartame, li jikkorrispondi għal sa 0.05 mg phenylalanine. Jista' jkun ta' ħsara għall-pazjenti b'fenilketonurja.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

Sucrose

Dan il-prodott mediċinali fih sa 3.5 mg sucrose f'kull 25 mg pillola li tomgħodha.
Jista' jagħmel ħsara lis-snien.

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose, malassorbiment tal-glucose-galactose jew nuqqas ta' sucrase-isomaltase, m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Pillola li tomghodha ta' 100 mg

Fructose

Dan il-prodott medicinali fih fructose sa 1.07 mg f'kull pillola.
Fructose jista' jagħmel ħsara lis-snien.

Sorbitol

Dan il-prodott medicinali fih sorbitol (E 420) sa 2.9 mg f'kull pillola.
Fi prodotti medicinali għall-użu orali, sorbitol jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti medicinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess hin.

Aspartame

Dan il-prodott medicinali fih aspartame (E 951), sors ta' phenylalanine. Kull 100 mg pillola li tomghodha fiha sa 0.93 mg aspartame, li jikkorrispondi għal sa 0.10 mg phenylalanine. Jista' jkun ta' ħsara għall-pazjenti b'fenilketonurja.

Sodium

Dan il-prodott medicinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

Sucrose

Dan il-prodott medicinali fih sa 7 mg sucrose f'kull 100 mg pillola li tomghodha.
Jista' jagħmel ħsara lis-snien.
Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose, malassorbiment tal-glucose-galactose jew nuqqas ta' sucrase-isomaltase, m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li raltegravir m'huwiex sottostrat ta' enzimi ċitokromi P450 (CYP), ma jimpedixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew CYP3A, ma jimpedixxix il-UDP glucuronosyltransferases (UGTs) 1A1 u 2B7, ma jinduċix CYP3A4 u ma jimpedixxix it-trasport imwettaq minn P-glycoprotein. Fuq il-baži ta' dan it-tagħrif, raltegravir m'huwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti medicinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew P-glycoprotein.

Fuq il-baži ta' studji *in vitro* u *in vivo*, raltegravir huwa eliminat prinċipalment permezz ta' metabolizmu minn ġo mogħdija ta' glukuronidazzjoni mwettqa minn UGT1A1.

Kienet osservata varjabilità konsiderevoli bejn persuni differenti u fl-istess persuna fil-farmakokinetiċi ta' raltegravir.

Effett ta' raltegravir fuq il-farmakokinetiċi ta' prodotti medicinali oħra

Fi studji ta' interazzjoni, raltegravir ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' etravirine, maraviroc, tenofovir disoproxil fumarate, kontraċettivi ormonali, methadone, midazolam jew boceprevir.

F'xi studji, l-għoti ta' raltegravir flimkien ma' darunavir wassal għal tnaqqis mhux kbir fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma; il-mekkanizmu għal dan l-effett mhux magħruf.

Madankollu, l-effett ta' raltegravir fuq il-koncentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma ma jidherx li huwa ta' sinifikat kliniku.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir

Minhabba li raltegravir huwa metabolizzat primarjament permezz tal-UGT1A1, għandha tintuża kawtela meta raltegravir jingħata fl-istess hin ma' provokaturi b'saħħithom oħra ta' UGT1A1 (eż. rifampicin). Rifampicin inaqqas il-livelli tal-plasma ta' raltegravir; l-impatt fuq l-effikaċja ta' raltegravir mhuwiex magħruf. Madankollu jekk l-għoti flimkien ma' rifampicin ikun inevitabbi, l-irduppar tad-doża ta' raltegravir jista' jiġi kkunsidrat fl-adulti. M'hemmx dejta biex tiggwida l-għoti fl-istess hin ta' raltegravir ma' rifampicin f'pazjenti ta' taħt it-18-il sena (ara sezzjoni 4.4). L-impatt ta' provokaturi qawwija oħra ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina, bħal phenytoin u phenobarbital, fuq UGT1A1, mhuwiex magħruf. Provokaturi inqas qawwija (eż. efavirenz, nevirapine, etravirine, rifabutin, glukocortikojdi, St. John's wort, pioglitazone) jistgħu jintużaw mad-doża rakkomandata ta' raltegravir.

Għoti fl-istess hin ta' raltegravir ma' prodotti mediċinali oħra, magħrufin li huma inibituri qawwija ta' UGT1A1 (eż. atazanavir) jistgħu jgħollu l-livelli ta' raltegravir fil-plażma. Impedituri UGT1A1 inqas potenti (eż. indinavir, saquinavir) jistgħu wkoll jgħollu l-livelli ta' raltegravir fil-plażma, imma fuq firxa anqas meta mqabbla ma' atazanavir. Barra minn hekk, tenofovir disoproxil fumarate jista' jgħolli l-livelli ta' raltegravir fil-plażma, madankollu, il-mekkanizmu għal dan l-effett mhuwiex magħruf (ara Tabella 3). Mill-provi kliniċi, proporzjon kbir ta' pazjenti użaw atazanavir u / jew tenofovir disoproxil fumarate, it-tnejn li huma sustanzi li jirriżultaw f'żidiet fil-livelli ta' raltegravir fil-plażma, fir-reġimi ta' sfond ottimizat. Il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti li użaw atazanavir u / jew tenofovir disoproxil fumarate kien generalment simili għall-profil tas-sigurtà tal-pazjenti li ma użawx dawn is-sustanzi. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi li fihom cations tal-metall divalenti jista' jnaqqas l-assorbiment ta' raltegravir permezz ta' 'chelation', u dan jirriżulta fi tnaqqis fil-livelli tal-plasma ta' raltegravir. It-teħid ta' antaċidu tal-aluminju u tal-manjeżju fi żmien 6 sigħat minn meta jingħata raltegravir inaqqas b'mod sinifikanti l-livelli tal-plasma ta' raltegravir. Għaldaqstant, l-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi li fihom l-aluminju u/jew manjeżju mhuwiex rakkomandat. L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidu tal-calcium carbonate naqqas il-livelli tal-plasma ta' raltegravir; madankollu, din l-interazzjoni mhijiex meqjusa bħala li tagħmel sens mil-lat kliniku. Għaldaqstant, meta raltegravir jingħata flimkien ma' antaċidi li fihom calcium carbonate, ma jkun meħtieġ ebda aġġustament tad-doża.

L-għoti ta' raltegravir flimkien ma' sustanzi oħrajn li jżidu l-pH tal-istonku (eż. omeprazole u famotidine) jista' jżid ir-rata ta' assorbiment ta' raltegravir u jwassal għal żieda fil-livelli ta' raltegravir fil-plażma (ara Tabella 3). Il-profil ta' sigurtà fis-sottogrupp ta' pazjenti fil-provi ta' Fażi III li kienu qed jieħdu impedituri tal-pompa tal-proton jew antagonisti ta' H₂ kienu komparabbli ma' dawk li ma kinux qed jieħdu dawn l-antaċidi. Għalhekk, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża bl-użu ta' impedituri tal-pompa tal-proton jew antagonisti ta' H₂.

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Tabella 3
Tagħrif dwar l-Interazzjonijiet Farmakokinetiċi fl-Adulti

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkaniżmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTIRETROVIRALI		
<i>Inibituri protease (PI)</i>		
atazanavir /ritonavir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑41% raltegravir C _{12hr} ↑77% raltegravir C _{max} ↑24% (inibizzjoni ta' UGT1A1)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
tipranavir /ritonavir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓24% raltegravir C _{12hr} ↓55% raltegravir C _{max} ↓18% (induzzjoni ta' UGT1A1)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i>		
Efavirenz (raltegravir 400 mg Doża Waħda)	raltegravir AUC ↓36% raltegravir C _{12hr} ↓21% raltegravir C _{max} ↓36% (induzzjoni ta' UGT1A1)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
Etravirine (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12hr} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (induzzjoni ta' UGT1A1) etravirine AUC ↑ 10% etravirine C _{12hr} ↑ 17% etravirine C _{max} ↑ 4%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew etravirine.
<i>Nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors</i>		
tenofovir disoproxil fumarate (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑49% raltegravir C _{12hr} ↑3% raltegravir C _{max} ↑64% (il-mekkaniżmu tal-interazzjoni mhux magħruf) tenofovir disoproxil fumarate AUC ↓10% tenofovir disoproxil fumarate C _{24hr} ↓13% tenofovir disoproxil fumarate C _{max} ↓23%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew tenofovir disoproxil fumarate.
<i>Inibituri CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12hr} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mekkaniżmu ta' interazzjoni mhux magħruf) maraviroc AUC ↓ 14% maraviroc C _{12hr} ↓ 10% maraviroc C _{max} ↓ 21%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew maraviroc.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkaniżmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTIVIRALI KONTRA HCV		
<i>Inibituri ta' protease (PI - protease inhibitors) NS3/4A</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg Doża Waħda)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12hr} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% (mekkaniżmu ta' interazzjoni mhux magħruf)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew boceprevir.
ANTIMIKROBIĊI		
<i>Antimikobatterici</i>		
Rifampicin (raltegravir 400 mg Doża Waħda)	raltegravir AUC ↓40% raltegravir C _{12hr} ↓61% raltegravir C _{max} ↓38% (induzzjoni ta' UGT1A1)	Rifampicin inaqqas il-livelli ta' raltegravir fil-plażma. Jekk l-ghoti fl-istess hin ma' rifampicin ikun inevitabbli, l-irduppar tad-doża ta' raltegravir jista' jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).
SEDATTIV		
Midazolam (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	midazolam AUC ↓8% midazolam C _{max} ↑3%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew midazolam. Dawn ir-rizultati jindikaw li raltegravir mhuwiex provokatur jew inibitur ta' CYP3A4, u għalhekk raltegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti medicinali li huma sottostrati ta' CYP3A4.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkanizmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTAČIDI TAL-CATION TAL-METALL		
<p>antačidu tal-aluminium u magnesium hydroxide (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)</p>	<p>raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C_{12-il siegħa} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44%</p> <p><u>sagħtejn qabel raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C_{12-il siegħa} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51%</p> <p><u>sagħtejn qabel raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C_{12-il siegħa} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24%</p> <p><u>6 sigħat qabel raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C_{12 hr} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10%</p> <p><u>6 sigħat wara raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C_{12 hr} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10%</p> <p>(chelation ta' cations tal-metall)</p>	<p>Antačidi li fihom l-aluminju u l-manjeżżju jnaqqsu l-livelli tal-plasma ta' raltegravir. L-ghoti flimkien ta' raltegravir ma' antačidi li fihom l-aluminju u/jew il-manjeżżju mhux rakkomandat.</p>
<p>antačidu tal-calcium carbonate (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)</p>	<p>raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C_{12 hr} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52%</p> <p>(chelation ta' cations tal-metall)</p>	<p>M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.</p>
KATJON TAL-METALL Iehor		
<p>Imluħa tal-hadid</p>	<p>Mistennija: Raltegravir AUC ↓</p> <p>(kelazzjoni tal-katjoni tal-metall)</p>	<p>Meta jingħataw b' mod simultanju, l-impluħa tal-hadid huma mistennija li jnaqqsu l-livelli ta' raltegravir fil-plażma; it-teħid tal-impluħa tal-hadid tal-inqas sagħtejn mill-ghoti ta' raltegravir jista' jippermetti li dan l-effett jiġi limitat.</p>
INIBITURI TAL-IMPEDITURI TAL-H₂ U TAL-POMPA TAL-PROTONS		
<p>omeprazole (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)</p>	<p>raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C_{12-il siegħa} ↑ 24% raltegravir C_{max} ↑ 51%</p> <p>(żieda fis-solubilità)</p>	<p>M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.</p>

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkanizmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
famotidine (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12-il siegħa} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (żieda fis-solubilità)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
KONTRACETTIVI ORMONALI		
Ethinyl Estradiol Norelgestromin (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	Ethinyl Estradiol AUC ↓ 2% Ethinyl Estradiol C _{max} ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew tal-kontracetivi orali (bażati fuq estrogen u/jew progesterone)
OPIOID ANALGESICS		
methadone (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	methadone AUC ↔ methadone C _{max} ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew għall-methadone.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemmx dejta għall-użu ta' raltegravir pilloli li jintmagħdu f'nisa tqal. Ammont kbir ta' dejta f'nisa tqal b'esponiment għal raltegravir 400 mg darbtejn kuljum matul l-ewwel trimestru (aktar minn 1,000 riżultat tat-tqala prospettivi) ma jindika l-ebda tossiċità malformattiva. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

Ammont moderat ta' dejta f'nisa tqal b'esponiment għal raltegravir 400 mg darbtejn kuljum matul it-tieni u/jew it-tielet trimestru (bejn 300-1,000 riżultat tat-tqala prospettivi) ma jindika l-ebda riskju miżjud ta' tossiċità tal-fetu/neonatali.

Raltegravir pilloli li jintmagħdu għandhom jintużaw waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu. Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ. *Reġistru ta' Tqala Antiretrovirali*

Ġie stabbilit Reġistru ta' Tqala Antiretrovirali biex jissorvelja r-riżultati materni-fetali f'pazjenti li aċċidentalment ingħataw raltegravir waqt it-tqala. It-tobba huma mhegġa sabiex jirreġistraw lill-pazjenti f'dan ir-reġistru.

Bħala regola ġenerali, meta tittiehed deċiżjoni li jintużaw sustanzi antiretrovirali għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV f'nisa tqal biex b'hekk jitnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija tat-twelid, għandha tiġi kkunsidrata kemm dejta mill-annimali kif ukoll esperjenza klinika f'nisa tqal sabiex titqies is-sigurtà għall-fetu.

Treddigh

Raltegravir/metaboliti huma eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem sa ċertu punt li huma probabbli effetti fuq it-trabi tat-twelid li qegħdin jiġu mreddgħin. Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' raltegravir/metaboliti fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

Ma deher l-ebda effett fuq il-fertilità f'firien irġiel u nisa b'dozi sa 600 mg/kg/gurnata li rriżultaw f'esponiment tliet darbiet akbar mill-esponiment bid-doża rakkomandata fil-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ġie rrapportat sturdament f'xi pazjenti waqt trattament b'reġimi li fihom raltegravir. L-isturdament jista' jinfluwenza l-hila ta' xi wħud mill-pazjenti biex isuqu u jhaddmu magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi provi kliniċi randomizzati raltegravir 400 mg darbtejn kuljum ingħata flimkien ma' reġimi ta' trattament ta' sfond fiss jew ottimizzati lil adulti li ma kinux irċewew trattament qabel (N=547) u li kienu rċewew trattament qabel (N=462) sa 96 ġimgha. 531 adultt oħra li ma kinux irċewew trattament qabel irċewew 1,200 mg darba kuljum ma' emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate sa 96 ġimgha. Ara sezzjoni 5.1.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti matul kura kienu uġiġħ ta' ras, dardir u uġiġħ addominali. Ir-reazzjoni avversa serja rrapportata l-aktar komuni kienet is-sindromu ta' rikostituzzjoni immuni u raxx. Ir-rati ta' twaqqif ta' raltegravir minħabba reazzjonijiet avversi kienu 5 % jew inqas fil-provi kliniċi.

Rabdomijolosi kienet reazzjoni avversa sejra mhux komuni rrapportata fl-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' 400 mg darbtejn kuljum.

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati mill-investigaturi bħala relatati b'mod kawżali ma' raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra), kif ukoll reazzjonijiet avversi stabbiliti f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	herpes ġenitali, follikulite, gastroenterite, herpes simplex, infezzjoni virali b'herpes, herpes zoster, influwenza, axxess fil-glandoli tal-limfa, molluscum contagiosum, nasofaringite, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja
Neoplażmi beninni, malinni u dawġ mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Mhux komuni	papilloma fil-ġilda
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Mhux komuni	anemija, anemija minħabba nuqqas ta' hadid, uġiġħ fin-nodi limfatiċi, limfadenopatija, newtrogenija, tromboċitopenja
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	sindrome tar-rikostituzzjoni immuni, sensitività eċċessiva għal medicina, sensitività eċċessiva

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra)
Disturbi fil-metaboliżmu u n- nutrizzjoni	komuni	tnaqqis fl-aptit
	Mhux komuni	kaxeksja, dijabete mellitus, dislipidemija, iperkolesterolemja, iperglicemija, iperlipidemija, iperfaġġa, żieda fl-aptit, polidipsja, disturb fix- xaħam tal-ġisem
Disturbi psikjatriċi	Komuni	ħolm abnormali, insomnija, ħmar il-lejl, imġiba mhux normali, depressjoni
	Mhux komuni	disturb mentali, tentattivi ta' suwiċidju, ansjetà, stat konfużjonali, burdata depressa, depressjoni, dipressjoni maġġuri, insomnija tan-nofs, tibdil fil- burdata, attakk ta' paniku, disturb fl-irqad, ħsibijiet ta' suwiċidju, komportament ta' suwiċidju (b' mod partikulari f' pazjenti li diġà jkollhom storja ta' mard psikjatriku)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	sturdament, uġiġħ ta' ras, attività psikomotorja eċċessiva
	Mhux komuni	amnesija, sindromu tal-mini karpali, disturb konjittiv, disturb fl-attenzjoni, sturdament minħabba l-pożizzjoni, tibdil fis-sens tat-togħma, ipersomnija, ipoestesja, sfinit, indeboliment fil- memorja, emigranja, newropatija periferali, paraestesija, nġhas, uġiġħ minħabba tensjoni, rogħda, irqad mhux ta' kwalità tajba
Disturbi fl-ġhajnejn	Mhux komuni	indeboliment fil-vista
Disturbi fil-widnejn u fis- sistema labirintika	Komuni	vertiġini
	Mhux komuni	żarżir fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	palpitazzjonijiet, bradikardija fis-sinus, ekstrasistoles ventrikulari
Disturbi vaskulari	Mhux komuni	fawra ta' shana, pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	disfonja, epistassi, kongestjoni nażali
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	distensjoni addominali, uġiġħ addominali, dijarea, gass, tqalligħ, rimettar, dispepsja
	Mhux komuni	gastrite, skumdità addominali, uġiġħ addominali fin-naħa ta' fuq, sensitività addominali, skumdità anorettali, stitikezza, ħalq xott, skumdità epigastrika, duwodenite erusiva, tifwieq, mard ta' rifluss gastroesofageali, ġiġivite, glossite, odinofaġġa, pankreatite ulċera fl-istonku akuta, ulċera fl-istonku, emorragija fir-rektum
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	epatite, steatozi epatika, epatite alkoħolika, insuffiċjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra)
	Mhux komuni	akne, alopeċja, dermatite akneiforme, ġilda xotta, eritema, facial wasting, iperidrosi, lipoatrofija, lipodistrofija akkwizita, lipoipertrofija, għaraq bil-lejl, prurigo, ħakk, ħakk ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx tal-ħakk, leżjoni fil-ġilda, urtikarja, xeroderma, sindrome ta' Stevens Johnson, raxx ikkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia u systemic symptoms</i>)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	artralġja, artrite, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ mal-ġnub, uġiġħ muskoluskeletriku, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fl-għonq, osteopenja, uġiġħ fl-estrematijiet, tendonite, rabdomijolisi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	insuffiċjenza tal-kliewi, nefrite interstizzjali, nefrolitijasi, nokturja, ċesta renali, indeboliment renali, nefrite tubulointerstizzjali
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	impotenza, ginekomastija, sintomi tal-menopawsa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghamata	Komuni Mhux komuni	astenja, għeja, deni skumdità fis-sider, tregħid, edema tal-wieċċ, zieda fit-tessut tax-xaħam, thossok trid tiċċaqlaq, telqa, massa taħt ix-xedaq t'isfel, edema periferali, uġiġħ, deni
Investigazzjonijiet	Komuni Mhux komuni	zieda f'alanine aminotransferase, limfoċiti atipiċi, zieda f'aspartate aminotransferase, zieda tal-trigliceridi fid-demmm, zieda fil-lipase, zieda fl-amylase tal-frixa fid-demmm tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili assoluti, zieda fl-alkaline phosphatase, tnaqqis fl-albumina fid-demmm, zieda tal-amylase fid-demmm, zieda fil-bilirubina fid-demmm, zieda tal-kolesterol fid-demmm, zieda tal-kreatinina fid-demmm, zieda taz-zokkor fid-demmm, zieda tan-nitroġenu fl-urea fid-demmm, zieda fil-creatine phosphokinase, zieda fil-glukosju fid-demmm waqt is-sawm, glukosju fl-awrina preżenti, zieda fil-lipoproteina ta' densità għolja, zieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali, zieda fil-lipoproteina ta' densità baxxa, l-għadd ta' plejtlits imnaqqsa, pożittiv għal ċelluli ħomor tad-demmm fl-awrina, zieda fiċ-ċirkonferenza tal-qadd, zieda fil-piż, l-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm imnaqqsa
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Mhux komuni	doża eċċessiva aċċidentali

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Kienu rrapportati kanċers f'pazjenti li diġà kienu rċevew it-trattament u f'pazjenti li ma kinux irċevew trattament qabel li bdew b'raltegravir flimkien ma' sustanzi retrovirali oħra. It-tipi u r-rati ta' kanċers speċifiċi kienu dawk mistennija f'popolazzjoni immunodefiċjenti bil-bosta. Ir-riskju ta' żvilupp tal-kanċer f'dawn l-istudji kien simili fil-gruppi li rċevew raltegravir u fil-gruppi li rċevew is-sustanzi tat-tqabbil.

Anormalitajiet tal-laboratorju ta' grad 2-4 fil-*creatin kinase* ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'raltegravir. Ġew irrappurtati mijopatija u rabdomijolisi. Għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li kellhom mijopatija jew rabdomijalizi fil-passat jew li għandhom xi predispożizzjonijiet inkluż prodotti mediċinali assoċjati ma' dawn il-kundizzjonijiet (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufin b'mod ġenerali, mard tal-HIV avanzat jew espożizzjoni fit-tul għal terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni (CART). Il-frekwenza ta' dan għadha mhux magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni qawwija fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali kkombinata (CART), tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi mingħajr sintomi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Għal kull waħda minn dawn ir-reazzjonijiet avversi kliniċi li ġejjin kien hemm mill-inqas darba fejn l-okkorrenza kienet serja: erpete ġenitali, anemija, sindrome ta' rikostituzzjoni immuni, depressjoni, disturb mentali, attentat ta' suwiċidju, gastrite, epatite, insuffiċjenza tal-kliewi, doża eċċessiva aċċidentali.

Fi studji kliniċi ta' pazjenti li diġà hadu kura qabel, raxx, kienet x'kienet il-kawża tiegħu, kien osservat b'mod aktar komuni bi skedi li kien fihom raltegravir u darunavir meta mqabbla ma' dawk li kien fihom raltegravir mingħajr darunavir jew darunavir mingħajr raltegravir. Raxx li kien ikkunsidrat marbut mal-mediċina mill-investigatur sehh b'rati simili. Ir-rati ta' raxx aġġustati skont l-esponiment (kienet x'kienet il-kawża) kienu ta' 10.9, 4.2, u 3.8 għal kull 100 sena ta' pazjent (PYR - *patient-years*), rispettivament; u għal raxx marbut mal-mediċina kienu ta' 2.4, 1.1, u 2.3 għal kull 100 PYR, rispettivament. Ir-raxxijiet osservati fi studji kliniċi kienu minn hfief sa moderati fil-qawwa tagħhom u ma wasslux biex it-terapija titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B u/jew tal-epatite Ċ

Fil-provi kliniċi, kien hemm 79 pazjent ko-infettati bl-epatite B, 84 ko-infettati bl-epatite Ċ, u 8 pazjenti ko-infettati bl-epatite B u Ċ li ġew ittrattati b'raltegravir flimkien ma' aġenti oħra għall-HIV-1. B'mod ġenerali, il-profil ta' sigurtà ta' raltegravir f'pazjenti b'infezzjoni fl-istess hin bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ kien simili għal dak f'pazjenti mingħajr infezzjoni fl-istess hin bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ, għalkemm ir-rati tal-abnormalitajiet fl-AST u fl-ALT kienu kemxejn oghla fis-sottogrupp ko-infettat bil-virus tal-epatite B u/jew tal-epatite Ċ.

Mas-96 ġimgha fil-pazjenti li diġà kienu rċevew it-trattament, abnormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 2 jew oghla li jirrapprezentaw Grad ta' taħzin mil-linja bażi tal-AST, ALT jew bilirubina totali sehhew f'29%, 34% u 13%, rispettivament, tal-pazjenti infettati fl-istess hin ittrattati b'raltegravir meta mqabbla ma' 11%, 10% u 9% tal-pazjenti l-oħra kollha ttrattati b'raltegravir. Mal-240 ġimgha fil-pazjenti li ma kinux irċevew it-trattament qabel, abnormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 2 jew oghla li jirrapprezentaw Grad ta' taħzin mil-linja bażi tal-AST, ALT jew bilirubina totali sehhew fi 22%, 44% u 17%, rispettivament, tal-pazjenti infettati fl-istess hin ittrattati b'raltegravir, meta mqabbla ma' 13%, 13% u 5% tal-pazjenti l-oħra kollha ttrattati b'raltegravir.

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 18-il sena

Raltegravir ġie studjat f'126 tifel/tifla u adolexxent/a ta' bejn 2 u 18-il sena, infettati bl-HIV-1, li kienu rċevew trattament antiretrovirali qabel, f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali oħra f'IMPAACT P1066 (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Minn dawn il-126 pazjent/a, 96 irċevew id-doża rakkomandata ta' raltegravir.

F'dawn is-96 tifel/tifla u adolexxent/a, sa Ġimgħa 48 il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi relatati mal-medicina kienu komparabbli ma' dawk osservati fl-adulti.

Pazjent wieħed esperjenza reazzjonijiet avversi kliniċi relatati mal-medicina ta' attività psikomotorja eċċessiva, imġiba mhux normali u nuqqas ta' rقاد, ta' Grad 3; pazjent wieħed esperjenza raxx allergiku serju relatat mal-medicina, ta' Grad 2.

Pazjent wieħed esperjenza abnormalitajiet tal-laboratorju relatati mal-medicina, AST ta' Grad 4 u ALT ta' Grad 3, li kienu kkunsidrati bħala serji.

Trabi tat-twelid u tfal żgħar ta' 4 ġimgħat sa inqas minn sentejn

Raltegravir ġie studjat ukoll f'26 tarbija u tfal żgħar ta' bejn 4 ġimgħat sa inqas minn sentejn infettati b'HIV-1, f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn f'IMPAACT P1066 (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

F'dawn is-26 tarbija u tfal żgħar, il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi relatati mal-medicina sa Ġimgħa 48 kienu komparabbli ma' dawk osservati fl-adulti.

Pazjent wieħed esperjenza raxx allergiku serju relatat mal-medicina ta' Grad 3 li rriżulta fil-waqfien tal-kura.

Trabi tat-twelid esposti għall-HIV-1

F'IMPAACT P1110 (ara sezzjoni 5.2), it-trabi elegibbli kienu tal-inqas 37 ġimgħa ġestazzjoni u tal-inqas 2 kg fil-piż. Sittax(16)-il tarbija tat-twelid irċievew 2 doži ta' Isentress fl-ewwel ġimgħatejn tal-ħajja, u 26 tarbija tat-twelid irċievew 6 ġimgħat ta' dożaġġ kuljum; kollha ġew segwiti għal 24 ġimgħa. Ma kien hemm l-ebda esperjenza avversa klinika relatata mal-medicina u kien hemm tliet esperjenzi avversi tal-laboratorju relatati mal-medicina (waħda newtopenija tranzitorja ta' Grad 4 f'individwu li rċieva prevenzjoni ta' trasmissjoni mill-omm għall-wild (PMTCT) li fiha zidovudine, u żewġ żidiet fil-bilirubina (waħda kull wieħed, Grad 1 u Grad 2) li ġew ikkunsidrati mhux serji u li ma kinux jeħtieġu terapija speċifika).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda informazzjoni speċifika disponibbli fuq it-trattament ta' doża eċċessiva b'raltegravir.

Fl-eventwalità ta' teħid ta' doża eċċessiva, huwa raġjonevoli li jintużaw miżuri standard ta' appoġġ, eż. tneħħija ta' materjal mhux assorbit minn ġol-passaġġ gastrointestinali, monitoraġġ kliniku (inkluż il-kisba ta' elettrokardjogramma), u bidu ta' terapija ta' appoġġ jekk meħtieġa. Għandu jiġi kkunsidrat li raltegravir huwa ppreżentat għall-użu kliniku bħala l-melħ tal-potassju. Għadu mhux magħruf kemm raltegravir huwa dijalizzabbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għal użu sistemiku, inibituri tal-integrasi, Kodiċi ATC: J05AJ01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Raltegravir huwa inibitur tat-trasferiment tal-istrand integrasi attiv kontra l-Virus tal-Immunodeficijenza Umana (HIV-1). Raltegravir jimpedixxi l-attività katalitika ta' integrasi, enzima kkodifikata tal-HIV li hija meħtieġa għar-replikazzjoni virali. Impediment ta' integrasi ma jhallix id-dhul kovalenti, jew integrazzjoni, tal-ġenom tal-HIV għal ġol-ġenom taċ-ċellola ospiti. Ġenomi tal-HIV li jonqsu milli jintegraw ma jistgħux jidderieġu l-produzzjoni ta' partikuli virali infettivi ġodda, allura impediment ta' integrazzjoni ma jhallix propagazzjoni tal-infezzjoni virali.

Attività antivirali in vitro

Koncentrazzjonijiet ta' raltegravir fi 31 ± 20 nM irriżultaw f'impediment ta' 95% (IC_{95}) tar-replikazzjoni virali (meta mqabbla ma' kultura infettata bil-virus mhux ittrattata) f'kulturati ta' ċelloli T-limfojde umani infettati b'H9IIIB, varjant HIV-1 tal-linja taċ-ċellola adatta. Barra minn hekk, raltegravir impedixxa r-replikazzjoni virali f'kulturati ta' ċelloli mononukleari tad-demmi periferali umani attivati b'mitogen, infettati b'izolati kliniċi primarji differenti tal-HIV-1, inklużi izolati minn 5 sottotipi mhux B, u izolati reżistenti għal inibituri ta' reverse transcriptase u inibituri protease. F'assaggi ta' infezzjoni b'ċiklu wieħed, raltegravir impedixxa l-infezzjoni ta' 23 izolati tal-HIV li jirrappreżentaw 5 sottotipi mhux B u hames forom rikombinanti ċirkolatorji b'valuri IC_{50} li jvarjaw minn 5 sa 12 nM.

Reżistenza

Il-biċċa l-kbira tal-virusijiet izolati minn pazjenti li raltegravir ma hadimx fuqhom kellhom livell għoli ta' reżistenza għal raltegravir li rriżultat mit-tfaċċar ta' żewġ bidliet jew aktar f'integrasi. Il-biċċa l-kbira kellhom *signature mutation* fl-aċidu amminiku 155 (N155 inbidel għal H), l-aċidu amminiku 148 (Q148 inbidel għal H, K, jew R), jew l-aċidu amminiku 143 (Y143 inbidel għal H, C, jew R), flimkien ma' bidla waħda jew aktar addizzjonali ta' integrasi (e.g., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Is-*signature mutations* inaqqsu s-suxxettibilità virali għal raltegravir, u ż-żieda ta' bidliet oħra tirriżulta f'aktar tnaqqis fis-suxxettibilità għal raltegravir. Fatturi li naqqsu l-probabbiltà li tiġi żviluppata reżistenza kienu jinkludu *viral load* baxxa u l-użu ta' sustanzi antiretrovirali attivi oħra. Mutazzjonijiet li jikkonferixxu reżistenza għal raltegravir ġeneralment jikkonferixxu wkoll reżistenza għall-inibitur ta' trasferiment tal-faxxa ta' integrasi elvitegravir. Mutazzjonijiet f'amino acid 143 jikkonferixxu reżistenza akbar għal raltegravir milli għal elvitegravir, u l-mutazzjoni E92Q tikkonferixxi reżistenza akbar għal elvitegravir milli għal raltegravir. Il-virusijiet li jheggu mutazzjoni f'amino acid 148, flimkien ma' mutazzjoni ta' reżistenza ta' raltegravir waħda jew aktar, jista' jkollhom ukoll reżistenza klinikament sinifikanti għal dolutegravir.

Esperjenza klinika

L-evidenza tal-effikaċja ta' raltegravir kienet ibbażata fuq l-analiżi tad-dejta ta' 96 ġimgha minn żewġ provi randomizzati, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo (BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2, Protokoll 018 u 019) fuq pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li diġà rċevew trattament antiretrovirali qabel u l-analiżi tad-dejta ta' 240 ġimgha minn prova randomizzata, double blind, ikkontrollata bis-sustanza attiva (STARTMRK, Protokoll 021) fuq pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li ma rċevewx trattament antiretrovirali qabel.

Effikaċja

Pazjenti adulti li diġà rċevew it-trattament qabel

BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2 (provi multi-ċentri, randomizzati, *double-blind*, ikkontrollati bil-plaċebo) jevalwaw is-sigurtà u l-attività antiretrovirali ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum vs. plaċebo f'kombinazzjoni ma' terapija ta' sfond ottimizzata (OBT), f'pazjenti infettati bl-HIV, ta' 16-il sena jew akbar, b'reżistenza iddokumentata għal mill-anqas medicina waħda minn kull waħda minn 3 klassijiet (NRTIs, NNRTIs, PIs) ta' terapiji antiretrovirali. Qabel ir-randomizzazzjoni, l-OBT intgħażlu mill-investigatur fuq il-bażi tal-istorja preċedenti tal-pazjent, kif ukoll fuq il-bażi tal-ittestjar tar-reżistenza virali ġenotipika u fenotipika fil-linja bażi.

Id-demografici tal-pazjenti (sess, età u razza) u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu komparabbli bejn il-gruppi li rċewew raltegravir 400 mg darbtejn kuljum. u l-plaċebo. Il-pazjenti kellhom espożizzjoni minn qabel għal medjan ta' 12-il antiretrovirali għal medjan ta' 10 snin. Fl-OBT intuża medjan ta' 4 ARTs.

Riżultati ta' analiżi ta' ġimgha 48 u ġimgha 96

Ir-riżultati fit-tul (Ġimgha 48 u Ġimgha 96) għall-pazjenti fuq id-doża rakkomandata ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum mill-istudji BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2 miġburin flimkien huma murija f'Tabella 4.

Tabella 4
Riżultati tal-Effikaċja f'Ġimghat 48 u 96

BENCHMRK 1 u 2 Miġburin Flimkien	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
HIV-RNA perċentwali < 400 kopja/mL (95% CI)				
Il-pazjenti kollha†	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Karatteristika tal-Linja bażi‡				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100,000 kopja/mL	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 ċellola/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Punteġġ tas-sensittività (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 u oġhla	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNA perċentwali < 50 kopja/mL (95% CI)				
Il-pazjenti kollha†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)

BENCHMRK 1 u 2 Miġburin Flimkien	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
Parametru	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Karatteristika tal-Linja bażi†				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100,000 kopja/mL	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm3				
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm3	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 200 ċellola/mm3	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
Punteġġ tas-Sensittività (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 u oġhla	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Bidla Medja fiċ-Ċelloli CD4 (95% CI), ċelloli/mm3				
Il-pazjenti kollha‡				
Karatteristiċi tal-Linja bażi‡				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
≤ 100,000 kopja/mL	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm3	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm3	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 200 ċellola/mm3	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
Punteġġ tas-sensittività (GSS) §				
0	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
1	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
2 u oġhla	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Pazjent li ma jtemmx it-trattament huwa imputazzjoni ta' falliment: il-pazjenti li waqfu qabel iż-żmien huma imputati bhala falliment wara. Huma rrapportati l-perċentwali ta' pazjenti b'rispons u l-intervall ta' kunfidenza (CI) relatat ta' 95%.

‡ Għal analiżi skont il-fatturi pronjożiċi, il-fallimenti viroloġiċi ġew avanzati għal perċentwali < 400 u 50 kopja/mL. Għall-bidliet medji fil-CD4, intuża l-carry-forward tal-linja bażi għall-fallimenti viroloġiċi.

§ Il-Punteġġ tas-Sensittività Ġenotipika (GSS) ġie definit bhala l-ARTs orali totali fit-terapija ta' sfond ottimizata (OBT) li għalihom iżolat virali ta' pazjent wera sensittività ġenotipika bbażata fuq test tar-reżistenza ġenotipika. L-użu ta' enfuvirtide f'OBT f'pazjenti li ma kinux hadu enfuvirtide qabel ġie meqjus bhala medicina attiva wahda f'OBT. Bl-istess mod, l-użu ta' darunavir f'OBT f'pazjenti li ma hadux darunavir qabel ġie meqjus bhala medicina attiva wahda f'OBT.

Raltegravir lahaq risponsi viroloġiċi (permezz tal-metodu Mhux Mlesti = Falliment) għal HIV RNA < 50 kopja/mL f'61.7% tal-pazjenti f'Ġimgha 16 u 62.1% f'Ġimgha 48 u f'57.0% f'Ġimgha 96. Xi pazjenti esperjenzaw *rebound* virali bejn Ġimgha 16 u Ġimgha 96. Fatturi assoċjati ma' falliment jinkludu *viral load* b'linja bażi ta' riferiment għoli u OBT li ma kinetx tinkludi tal-anqas sustanza attiva qawwija wahda.

Qalba għal raltegravir

L-istudji SWITCHMRK 1 u 2 (Protokoll 032 u 033) evalwaw pazjenti infettati bl-HIV li rċewew terapija soppressiva (HIV RNA tal-iskrining < 50 kopja/mL; reġim stabbli > 3 xhur) b'lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 pilloli darbtejn kuljum u mill-anqas 2 inibituri nucleoside reverse transcriptase u ġew randomizzati 1:1 biex ikomplu lopinavir (+) ritonavir 2 pilloli darbtejn kuljum (n=174 u n=178, rispettivament) jew jissostitwixxu lopinavir (+) ritonavir b'raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (n=174 u n=176, rispettivament). Ma kinux esklużi pazjenti bi storja preċedenti ta' falliment viroloġiku u n-numru tat-terapija antiretrovirali preċedenti ma kienx limitat.

Dawn l-istudji twaqqfu wara l-analiżi tal-effikaċja primarja f'Ġimgħa 24 minhabba li naqsu li juru n-non-inferjorità ta' raltegravir fil-konfront ta' lopinavir (+) ritonavir. Fiż-żewġ studji f'Ġimgħa 24, it-trażzin tal-HIV RNA għal inqas minn 50 kopja/mL ġie miżmum f'84.4% tal-grupp li kien qiegħed jieħu raltegravir meta mqabbel ma' 90.6% tal-grupp li kien qiegħed jieħu lopinavir (+), (Min ma kompliex it-trattament = Falliment). Ara sezzjoni 4.4 dwar il-ħtieġa li jingħata raltegravir ma' żewġ sustanzi attivi oħrajn.

Pazjenti adulti li ma rċewewx it-trattament qabel

STARTMRK (prova b'aktar minn centru wieħed, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bis-sustanza attiva) evalwat is-sigurtà u l-attività antiretrovirali ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum vs. efavirenz 600 mg fil-ħin tal-irqad, f'kombinazzjoni ma' emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate, f'pazjenti infettati bl-HIV li ma rċewewx trattament qabel, li kellhom HIV RNA > 5,000 kopja/mL. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata bil-livell tal-HIV RNA fl-iskrining ($\leq 50,000$ kopja/mL; u $> 50,000$ kopja/mL) u bl-istatus tal-epatite B jew C (pożittiv jew negattiv).

Id-demografiċi tal-pazjenti (sess, età u razza) u l-karatteristiċi bażiċi kienu komparabbli bejn il-grupp li kien qiegħed jirċievi raltegravir 400 mg darbtejn kuljum u l-grupp li kien qiegħed jirċievi efavirenz 600 mg fil-ħin tal-irqad.

Analiżi tar-riżultati ta' ġimgħa 48 u ġimgħa 240

Rigward l-iskop primarju finali tal-effikaċja, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu RNA ta' HIV < 50 kopja/mL f'Ġimgħa 48 kien ta' 241/280 (86.1%) fil-grupp li kien qed jirċievi raltegravir u ta' 230/281 (81.9%) fil-grupp li kien qed jirċievi efavirenz. Id-differenza fil-kura (raltegravir – efavirenz) kienet ta' 4.2% b'95% CI assoċjat ta' (-1.9, 10.3) li jstabilixxi li raltegravir huwa 'mhux inferjuri' għal efavirenz (valur p għal fatt li 'mhux inferjuri' < 0.001). F'ġimgħa 240, id-differenza fil-kura (raltegravir – efavirenz) kienet ta' 9.5% b'95% CI assoċjat ta' (1.7, 17.3). Ir-riżultati f'Ġimgħa 48 u f'Ġimgħa 240 għal pazjenti fuq id-doża rrakkomandata ta' 400 mg ta' raltegravir darbtejn kuljum minn STARTMRK qed jintwerew fit-Tabella 5.

Tabella 5
Riżultat tal-Effikaċja f'Ġimgha 48 u f'Ġimgha 240

Studju STARTMRK	48 Ġimgha		240 Ġimgha	
	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal- irqad (N = 282)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal-irqad (N = 282)
Perċentwali HIV-RNA				
< 50 kopja/ml (95% CI)				
Il-pazjenti kollha [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Karatteristika tal-linja bażi [‡]				
HIV-RNA	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
> 100,000 kopja/mL				
≤ 100,000 kopja/mL	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Ghadd ta' CD4	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
≤ 50 ċellola/mm ³				
> 50 u	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 ċellola/mm ³				
> 200 ċellola/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Sottotip Virali Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Non-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Bidla Medja fiċ-Ċelloli CD4				
(95% CI), ċelloli/mm³				
Il-pazjenti kollha [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Karatteristika tal-Linja Bażi [‡]				
HIV-RNA	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
> 100,000 kopja/mL				
≤ 100,000 kopja/mL	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Ghadd ta' CD4	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
≤ 50 ċellola/mm ³				
> 50 u	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 ċellola/mm ³				
> 200 ċellola/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Sottotip Virali Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Pazjent li ma jtemmx it-trattament huwa imputazzjoni ta' falliment: il-pazjenti li waqfu qabel iż-żmien huma imputati bhala falliment wara. Huma rrapportati l-perċentwali ta' pazjenti b'rispons u intervall ta' kunfidenza (CI) relatat ta' 95%.

[‡] Għal analiżi skont il-fatturi pronjożtiċi, il-fallimenti viroloġiċi ġew avanzati għal perċentwali < 50 u 400 kopja/mL. Għall-bidliet medji fil-CD4, intuża l-*carry-forward* tal-linja bażi għall-fallimenti viroloġiċi.

Noti: L-analiżi hija bbażata fuq id-dejta kollha disponibbli.
Raltegravir u efavirenz ingħataw ma' emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate.

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 18-il sena

IMPAACT P1066 huwa prova b'aktar minn ċentru wieħed, open label ta' Fażi I/II biex tevalwa l-profil farmakokinetiku, is-sigurtà, it-tollerabbiltà, u l-effikaċja ta' raltegravir fi tfal infettati bl-HIV.

Dan l-istudju rreġistra 126 tifel/tifla u adolexxent/a, ta' bejn 2 u 18-il sena, li kienu rċewew it-trattament qabel. Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-età, billi l-ewwel ġew irreġistrati l-adolexxenti u mbagħad suċċessivament it-tfal iżgħar. Il-pazjenti rċewew jew il-formulazzjoni tal-pillola ta' 400 mg (6 sa 18-il sena) jew il-formulazzjoni tal-pillola li tomghodha (2 sa inqas minn 12-il sena). Raltegravir ingħata b'reġim fl-isfond ottimizzat.

L-istadju inizjali ta' sejbien tad-doża kien jinkludi evalwazzjoni farmakokinetika intensiva. L-għażla tad-doża kienet ibbażata fuq il-kisba ta' esponiment ta' raltegravir fil-plażma u koncentrazzjoni minima simili għal dawk li jidhru fl-adulti, u sigurtà fuq perjodu qasir aċċettabbli. Wara l-għażla tad-doża, kienu rreġistrati pazjenti addizzjonali għall-evalwazzjoni tas-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja fuq perjodu fit-tul. Mill-126 pazjent, 96 irċewew id-doża rakkomandata ta' raltegravir (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 6

Karatteristiċi fil-Linja Bażi u Riżultati tal-Effikaċja fil-Ġimghat 24 u 48 minn IMPAACT P1066 (2 sa 18-il sena)

Parametru	Popolazzjoni bid-doża finali	
	N=96	
Karatteristiċi demografiċi		
Età (snin), medjan [medda]	13 [2 – 18]	
Sess Maskili	49%	
Razza		
Kawkasi	34%	
Suwed	59%	
Karatteristiċi fil-Linja Bażi		
HIV-1 RNA fil-plażma (log ₁₀ kopji/mL), medja [medda]	4.3 [2.7 - 6]	
Għadd ta' ċelloli CD4 (ċelloli/mm ³), medjan [medda]	481 [0 – 2361]	
Perċentwali ta' CD4, medjan [medda]	23.3% [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100,000 kopja/mL	8%	
CDC HIV kategorija B jew C	59%	
Użu preċedenti ta' ART skont il-Klassi		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Rispons	Ġimgha 24	Ġimgha 48
Kisbu tnaqqis ta' ≥1 log ₁₀ HIV RNA mil-linja bażi jew <400 kopja/mL	72%	79%
Kisbu HIV RNA ta' <50 kopja/mL	54%	57%
Żieda medja fl-għadd ta' ċelloli CD4 (%) mil-linja bażi	119 ċelluli/mm ³ (3.8%)	156 ċelluli/mm ³ (4.6%)

Tfal iżgħar u trabi ta' 4 ġimghat jew inqas minn sentejn

IMPAACT P1066 irreġistra fih ukoll tfal iżgħar u trabi ta' inqas minn sentejn infettati bl-HIV li qabel kienu rċewew terapija antiretrovirali jew bħala profilassi għall-prevenzjoni ta' trasmissjoni mill-omm għall-wild (PMTCT) u/jew bħala terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV. Raltegravir ingħata bħala granuli għal formulazzjoni ta' sospensjoni orali mingħajr ma tqies l-ikel f'kombinazzjoni ma' skeda ta' sfond ottimizzata li inkludiet lopinavir flimkien ma' ritonavir f'żewġ terzi tal-pazjenti.

Tabella 7

Karatteristiċi tal-Linja Bażi u Riżultati tal-Effikaċja fil-Ġimghat 24 u 48 minn IMPAACT P1066 (4 ġimghat għal inqas minn sentejn)

Parametru	N=26	
Demografiċi		
Età (ġimghat), medjan [medda]	28 [4 -100]	
Sess Maskili	65%	
Razza		
Kawkasjana	8%	
Sewda	85%	
Karatteristiċi tal-Linja Bażi		
Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ kopji/mL), medja [medda]	5.7 [3.1 - 7]	
Għadd taċ-ċelloli CD4 (ċelloli/mm ³), medjan [medda]	1,400 [131 -3,648]	
CD4 perċentwal, medjan [medda]	18.6% [3.3 – 39.3]	
HIV-1 RNA >100,000 kopja/mL	69%	
CDC HIV kategorija B jew Ċ	23%	
ART Preċedenti Uża skont il-Klassi		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Rispons		
Miksub tnaqqis ≥1 log ₁₀ HIV RNA mil-linja bażi jew <400 kopja/mL	Ġimgha 24	Ġimgha 48
	91%	85%
Miksuba HIV RNA <50 kopja/mL	43%	53%
Żieda fl-għadd taċ-ċelloli CD4 medju (%) mil-linja bażi	500 ċellola/mm ³ (7.5%)	492 ċellola/mm ³ (7.8%)
Indeboliment viroloġiku		
	Ġimgha 24	Ġimgha 48
Li ma weġibx	0	0
B'rikaduta	0	4
Numru b'ġenotip disponibbli*	0	2

*Pazjenti wieħed kellu mutazzjoni fil-pożizzjoni 155.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Kif muri f'voluntiera b'saħħithom li ngħataw dozi orali singoli ta' raltegravir fuq stonku vojta, raltegravir jiġi assorbit malajr b't_{max} ta' madwar 3 sigħat wara d-doża. L-AUC u s-C_{max} ta' raltegravir jiżiedu proporzjonalment fuq il-firxa tad-doża ta' 100 mg sa 1600 mg. Is-C_{12 hr} ta' raltegravir tiżdied proporzjonalment fuq il-firxa tad-doża 100 mg sa 800 mg u tiżdied xi ffit anqas mid-doża proporzjonalment fuq il-firxa tad-doża 100 mg sa 1600 mg. Il-proporzjonalità tad-doża ma gietx stabbilita fil-pazjenti.

B'doża ta' darbtejn kuljum, l-istat farmakokinetiku fiss jinkiseb malajr, fi żmien madwar l-ewwel jumejn tat-teħid tad-doża. Hemm minn ffit sa l-ebda akkumulazzjoni fl-AUC jew fis-C_{max} u evidenza ta' ffit akkumulazzjoni fis-C_{12 hr}. Il-bijodisponibilità assoluta ta' raltegravir ma gietx stabbilita.

Raltegravir jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta. Raltegravir ġie mogħti mingħajr konsiderazzjoni għall-ikel fl-istudji pivotali dwar is-sigurtà u l-effikaċja fuq pazjenti pożittivi għall-HIV. L-għoti ta' diversi dozi ta' raltegravir wara ikla li kien fiha kontenut moderat ta' xaħam ma affettwax l-AUC ta' raltegravir fi grad klinikament sinifikanti, b'żieda ta' 13% meta mqabbel mas-sawm. Il-C_{12 hr} ta' raltegravir kienet 66% oġhla u l-C_{max} kienet 5% oġhla wara ikla b'kontenut moderat ta' xaħam meta mqabbel mas-sawm. L-għoti ta' raltegravir wara ikla b'kontenut għoli ta' xaħam zied l-AUC u l-C_{max} b'madwar darbtejn u zied il-C_{12 hr} b'4.1 darbiet. L-għoti ta' raltegravir wara ikla b'kontenut baxx ta' xaħam naqqas l-AUC u l-C_{max} b'46% u 52%, rispettivament; il-C_{12 hr} baqa'

prattikament mhux mibdul. L-ikel jidher li jżid il-varjabilità farmakokinetika meta mqabbel mas-sawm.

B'mod ġenerali, kienet osservata varjabilità konsiderevoli fil-farmakokinetiċi ta' raltegravir. Għall- $C_{12\text{hr}}$ osservat f' BENCHMRK 1 u 2, il-koeffiċjent tal-varjazzjoni (CV) għall-varjabilità bejn persuna u oħra = 212% u CV għall-varjabilità fl-istess persuna = 122%. Is-sorsi tal-varjabilità jistgħu jinkludu differenzi fl-ġhotti fl-istess hin mal-ikel u mediċini konkomitanti.

Distribuzzjoni

Raltegravir huwa madwar 83% marbut mal-proteina fil-plażma fuq firxa ta' konċentrazzjoni ta' 2 sa 10 μM .

Raltegravir malajr għadda mis-sekonda fil-firien, iżda ma ppenetrax il-moħħ b'xi ammonti sinifikanti.

F'żewġ studji ta' pazjenti infettati bl-HIV-1 li rċievew 400 mg raltegravir darbtejn kuljum, raltegravir instab faċilment fil-fluwidu tal-moħħ u tas-sinsla. Fl-ewwel studju (n=18), il-konċentrazzjoni medjana fil-fluwidu tal-moħħ u s-sinsla kienet ta' 5.8% (medda minn 1 sa 53.5%) tal-konċentrazzjoni korrispondenti fil-plażma. Fit-tieni studju (n=16), il-konċentrazzjoni medjana fil-fluwidu tal-moħħ u s-sinsla kienet ta' 3% (medda minn 1 sa 61%) tal-konċentrazzjoni korrispondenti fil-plażma. Dawn il-proporzjonijiet medjana huma madwar 3 sa 6 darbiet aktar baxxi mill-proporzjon hieles ta' raltegravir fil-plażma.

Bijotrasformazzjoni u eskrezzjoni

Il-half-life terminali apparenti huwa ta' madwar 9 sigħat, b'half-life ta' α -phase iqsar (~1 siegħa) li tammonta għal hafna mill-AUC. Wara l-ġhotti ta' doża orali ta' raltegravir radjutikkettat, madwar 51 sa 32% tad-doża ġiet eliminata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Fl-ippurgar, kien hemm biss raltegravir, li l-parti l-kbira minnu x'aktarx li tiġi minn idroliżi ta' raltegravir-glucuronide merfi fil-bajl kif osservat fi speċijiet ta' qabel l-użu kliniku. Żewġ komponenti, jiġifieri raltegravir u raltegravir-glucuronide, instabu fl-awrina u kkontribwixxew għal madwar 9 u 23% tad-doża, rispettivament. L-entità maġġura li kienet qed tiċċirkola kienet raltegravir u din irrappreżentat madwar 70% tar-radjuattività totali; ir-radjuattività li baqgħet fil-plażma kienet irrappreżentata minn raltegravir-glucuronide. Studji b'inibituri kimiċi iżoformi-selettivi u cDNA-expressed UDP-glucuronosyltransferases (UGT) juru li UGT1A1 hija l-enzima ewlenija responsabbli għal formazzjoni ta' raltegravir-glucuronide. B'hekk, id-dejta tindika li l-mekkaniżmu ta' eliminazzjoni maġġur ta' raltegravir fil-bnedmin huwa glukuronidazzjoni medjata minn UGT1A1.

Polymorfiżmu UGT1A1

Fi tqabbil ta' 30 suġġett b'ġenotip *28/*28 ma' 27 suġġett b'ġenotip ta' tip selvaġġ, il-proporzjon tal-medja ġeometrika (90% CI) ta' AUC kien 1.41 (0.96, 2.09) u l-proporzjon tal-medja ġeometrika ta' $C_{12\text{hr}}$ kien 1.91 (1.43, 2.55). Aġġustament fid-doża mhuwiex meqjus neċessarju f'suġġetti b'attività UGT1A1 innaqqsa minhabba polimorfiżmu ġenetiku.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Fuq il-baži ta' studju għat-tqabbil tal-formulazzjoni fuq voluntiera adulti b'saħħithom, il-pillola li tomgħodha u l-granuli għal sospensjoni orali għandhom bijodisponibbiltà orali akbar meta mqabbla mal-pillola ta' 400 mg. F'dan l-istudju, l-ġhotti tal-pillola li tomgħodha ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham wassal għal tnaqqis medju ta' 6% fl-AUC, tnaqqis ta' 62% fis- C_{max} , u zieda ta' 188% fis- $C_{12\text{hr}}$ meta mqabbel mal-ġhotti fuq stonku vojta. L-ġhotti tal-pillola li tomgħodha ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham ma jaffettwax il-farmakokinetiċi ta' raltegravir b'mod klinikament sinifikanti u l-pillola li tomgħodha tista' tinghata mingħajr konsiderazzjoni għall-ikel. L-effett tal-ikel fuq il-granuli għal formulazzjoni ta' sospensjoni orali ma ġiex studjat.

Tabella 8 turi l-parametri farmakokinetiċi fil-pillola ta' 400 mg, il-pillola li tomgħodha, u l-granuli għal sospensjoni orali, skont il-piż tal-ġisem.

**Tabella 8: Parametri Farmakokinetiċi ta' Raltegravir IMPAACT P1066
Wara l-Ghoti tad-Doži f'Sezzjoni 4.2 (minbarra trabi tat-twelid)**

Piż tal-gisem	Formulazzjoni	Doża	N*	Medja ġeometrika (%CV†) AUC _{0-12hr} (µM•sighat)	Medja ġeometrika (%CV†) C _{12hr} (nM)
≥ 25 kg	Pillola miksija b'rita	400 mg darbtejn kuljum	18	14.1 (121%)	233 (157%)
≥ 25 kg	Pillola li tomgħodha	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ara t-tabelli tad-dożaġġ għall-pillola li tomgħodha	9	22.1 (36%)	113 (80%)
11 sa inqas minn 25 kg	Pillola li tomgħodha	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ara t-tabelli tad-dożaġġ għall-pillola li tomgħodha	13	18.6 (68%)	82 (123%)
3 sa inqas minn 20 kg	Sospensjoni orali	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ara t-tabelli tad-dożaġġ għall-pillola li tomgħodha	19	24.5 (43%)	113 (69%)

*Numru ta' pazjenti b'riżultati ta' farmakokinetika (PK) intensiva fid-doża finali rakkomandata.
†Koeffiċjent ġeometriku tal-varjazzjoni.

Anzjani

Ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti tal-età fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir f' suġġetti b' saħħithom u f' pazjenti b' infezzjoni tal-HIV-1 fuq il-medda ta' etajiet studjata (19 sa 84 sena, bi ftit individwi li kellhom aktar minn 65 sena).

Sess, razza u BMI

Ma kien hemm ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti minhabba s-sess, razza jew indiċi tal-massa tal-gisem (BMI) fl-adulti.

Indeboliment tal-kliwi

L-eliminazzjoni mill-kliwi ta' prodott mediċinali mhux mibdul hija mogħdija ta' eliminazzjoni minuri. Fl-adulti, ma kien hemm l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn pazjenti b' indeboliment tal-kliwi serju u suġġetti f' saħħithom (ara sezzjoni 4.2). Minhabba li l-punt kemm raltegravir jista' jkun dijalizzabbli m' huwiex magħruf, dożaġġ qabel sessjoni ta' dijalizi għandu jiġi evitat.

Indeboliment epatiku

Raltegravir huwa eliminat primarjament fil-fwied. Fl-adulti, ma kien hemm l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn pazjenti b' indeboliment epatiku serju u suġġetti f' saħħithom. L-effett ta' indeboliment epatiku serju fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir ma ġiex studjat (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Saru studji tossikoloġiċi li mhumiex kliniċi inkluż studji konvenzjonali tal-farmakoloġija tas-sigurtà, tossiċità ta' doża ripetuta, ġenotossiċità, tossiċità tal-iżvilupp, u effett tossiku fuq iż-żgħażaġh, b' raltegravir fuq ġrieden, firien, klieb u fniek. Effetti fuq livelli ta' espożizzjoni li huma ferm f' eċċess tal-livelli ta' espożizzjoni kliniċi ma jindikaw ebda periklu speċjali għall-bniedem.

Mutaġġenicità

L-ebda evidenza ta' mutaġġenicità jew ġenotossicità ma ġiet osservata f'testijiet (Ames) ta' mutaġġenisi mikrobjali *in vitro*, assaġġi alkaline elution *in vitro* għat-tkissir tad-DNA u studji ta' aberrazzjoni tal-kromożoni *in vitro* u *in vivo*.

Karċinogenicità

Studju dwar il-karċinogenicità ta' raltegravir fil-ġrieden ma wera ebda potenzjal karċinogeniku. Fl-ogħla livelli tad-doża, 400 mg/kg/kuljum fin-nisa u 250 mg/kg/kuljum fl-irġiel, l-esponiment sistemiku kien simili għal dak fid-doża klinika ta' 400 mg darbtejn kuljum. Fil-firien, ġew identifikati tumuri (karċinoma taċ-ċelloli skwamużi) tal-imnieher/nasofaringi fi 300 u 600 mg/kg/kuljum fin-nisa u fi 300 mg/kg/kuljum fl-irġiel. Din in-neoplasija tista' tirriżulta minn depożizzjoni lokali u/jew aspriazzjoni ta' medicina fuq il-mukoża tal-imnieher/nasofaringite matul dożaġġ gavagali orali u irritazzjoni u infjammazzjoni kronika sussegwenti; huwa probabbli li hija ta' relevanza limitata għall-użu kliniku maħsub. Fin-NOAEL, l-esponiment sistemiku kien simili għal dak fid-doża klinika ta' 400 mg darbtejn kuljum. Studji tal-ġenotossicità standard sabiex jiġu evalwati l-mutaġġenicità u l-klastogenicità kienu negattivi.

Effett tossiku fuq l-iżvilupp

Raltegravir ma kienx teratoġeniku fl-istudji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-firien u l-fniek. Żieda żgħira fl-inċidenza ta' kustilji supernumerarji, varjant fil-proċess ta' żvilupp normali kienet osservata f'feti ta' firien nisa esposti għal raltegravir f'madwar 4.4 drabi l-espożizzjoni umana f'400 mg darbtejn kuljum fuq il-baži ta' AUC_{0-24 hr}. L-ebda effett fuq l-iżvilupp ma deher fi 3.4 drabi l-espożizzjoni umana b'400 mg darbtejn kuljum fuq il-baži tal-AUC_{0-24 hr}. Riżultati simili ma kinux osservati fil-fniek.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Pillola li tomgħodha ta' 25 mg

- Hydroxypropyl cellulose
- Sucralose
- Saccharin sodium
- Sodium citrate dihydrate
- Mannitol (E 421)
- Monoammonium glycyrrhizinate
- Sorbitol (E 420)
- Fructose
- Togħma ta' banana
- Togħma ta' laring
- Togħma ta' masking
- Aspartame (E951)
- Sucrose
- Crospovidone, Type A
- Sodium stearyl fumarate
- Magnesium stearate
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Ammonium hydroxide
- Medium chain triglycerides
- Oleic acid
- Yellow iron oxide

Pillola li tomghodha ta' 100 mg

- Hydroxypropyl cellulose
- Sucralose
- Saccharin sodium
- Sodium citrate dihydrate
- Mannitol (E 421)
- Monoammonium glycyrrhizinate
- Sorbitol (E 420)
- Fructose
- Banana flavour
- Orange flavour
- Masking flavour
- Aspartame (E 951)
- Sucrose
- Crospovidone, Tip A
- Sodium stearyl fumarate
- Magnesium stearate
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Ammonium hydroxide
- Medium chain triglycerides
- Oleic acid
- Red iron oxide
- Yellow iron oxide

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm il-flixxun magħluq sewwa, bid-dessikant ġo fih sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'tapp tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal, siġill ta' induzzjoni u dessikant tas-silica gel: 60 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/003 – 25 mg

EU/1/07/436/004 – 100 mg

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Diċembru 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Mejju 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 100 mg granuli għal sospensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull qartas fih 100 mg ta' raltegravir (bħala potassju). Wara rikostituzzjoni, is-sospensjoni orali għandha koncentrazzjoni ta' 10 mg għal kull mL.

Eċċipjent b'effetti magħruf

Kull qartas fih sa: 0.5 mg fructose, 1.5 mg sorbitol u 4.7 mg sucrose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granuli għal sospensjoni orali.

Trab granulari abjad għal abjad fl-isfar li jista' jkun fih frak sofor għal beige jew kanella ċar, f'qartas li jintuża darba.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ISENTRESS huwa indikat f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali anti-retrovirali oħra għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza tal-bniedem (HIV-1) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 5.1 u 5.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġar ta' infezzjoni bl-HIV.

Pożoloġija

ISENTRESS għandu jintuża flimkien ma' terapiji antiretrovirali (ARTs) attivi oħra (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Minhabba li l-formulazzjonijiet għandhom profili farmakokinetiċi differenti, la l-pilloli li tomgħodhom u lanqas il-granuli għal sospensjoni orali ma għandhom jiġu sostitwiti bil-pillola ta' 400 mg jew bil-pillola ta' 600 mg (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli li tomgħodhom ma ġewx studjati f'adoloxxenti (12 sa 18-il sena) jew adulti infettati bl-HIV.

Trabi tat-twelid, Trabi u Tfal Żgħar

Id-dożaġġ huwa bbażat fuq il-piż mit-twelid kif speċifikat fit-Tabella 1 u Tabella 2. Il-pazjenti jistgħu jibqgħu fuq il-granuli għal sospensjoni orali diment li l-piż tagħhom jibqa' inqas minn 20 kg.

Għal pazjenti li jiżnu bejn 11 u 20 kg, jistgħu jintużaw jew il-granuli għal sospensjoni orali jew il-pillola li tomgħodha, kif speċifikat fit-Tabella 1 (ara sezzjoni 5.2). Irreferi għall-SmPC għall-pilloli li tomgħodha għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' raltegravir fi trabi tat-twelid (<37 ġimgħa ta' ġestazzjoni) u piż tat-twelid baxx (<2,000 g) ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'din il-popolazzjoni u ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Tabella 1: Doża Rakkomandata* għal ISENTRESS Granuli għal Sospensjoni Orali u Pilloli li Tomgħodhom f'Pazjenti Pedjatriċi mill-inqas ta' età ta' 4 ġimghat u li jiżnu 3 sa 25 kg

Piż tal-ġisem (kg)	Volum (Doża) ta' Sospensjoni li għandu Jingħata	Numru ta' Pilloli li Tomgħodhom
3 sa inqas minn 4	2.5 mL (25 mg) darbtejn kuljum	
4 sa inqas minn 6	3 mL (30 mg) darbtejn kuljum	
6 sa inqas inn 8	4 mL (40 mg) darbtejn kuljum	
8 sa inqas minn 11	6 mL (60 mg) darbtejn kuljum	
11 sa inqas minn 14†	8 mL (80 mg) darbtejn kuljum	3 x 25 mg darbtejn kuljum
14 sa inqas minn 20†	10 mL (100 mg) darbtejn kuljum	1 x 100 mg darbtejn kuljum
20 sa inqas minn 25		1.5 x 100 mg‡ darbtejn kuljum

* Id-dożaġġ rakkomandat ibbażat fuq il-piż għall-pillola li tomgħodha, u għas-sospensjoni orali f'10 mL ta' ilma huwa bbażat fuq madwar 6 mg/kg/doża darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2).
†Għal piż bejn 11 u 20 kg tista' tintuża jew formolazzjoni jew oħra.
Nota: Il-pilloli li tomgħodhom jiġu bħala 25 mg u 100 mg pilloli.
‡ Il-pillola li tomgħodha ta' 100 mg tista' tinqasam f'żewġ doži ugwali ta' 50 mg.
Madanakollu, kull meta jkun possibbli għandu jiġi evitat li l-pilloli jinqasmu.

Tabella 2

Doża Rakkomandata għal ISENTRESS Għal Sospensjoni Orali fi Trabi tat-Twelid ta' Terminu Shih (Twelid sa età ta' 4 ġimghat [28 jum])*

Nota: Jekk l-omm hadet ISENTRESS 2-24 siegħa qabel it-twelid, l-ewwel doża tat-tarbija għandha tingħata bejn 24-48 siegħa wara t-twelid.

Piż tal-Ġisem (kg)	Volum (Doża) ta' Sospensjoni li għandu Jingħata
Twelid sa Ġimgha - Dożaġġ ta' darba kuljum†	
2 sa inqas minn 3	0.4 mL (4 mg) darba kuljum
3 sa inqas minn 4	0.5 mL (5 mg) darba kuljum
4 sa inqas minn 5	0.7 mL (7 mg) darba kuljum
Ġimgha sa 4 Ġimghat - Dożaġġ ta' darbtejn kuljum ‡	
2 sa inqas minn 3	0.8 mL (8 mg) darbtejn kuljum
3 sa inqas minn 4	1 mL (10 mg) darbtejn kuljum
4 sa inqas minn 5	1.5 mL (15 mg) darbtejn kuljum

*M'hemm l-ebda dejta disponibbli fi trabi tat-twelid ta' qabel it-terminu. L-użu ta' ISENTRESS mhuwiex rakkomandat fi trabi tat-twelid ta' qabel it-terminu.
†Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ huma bbażati fuq madwar: 1.5 mg/kg/doża.
‡ Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ huma bbażati fuq madwar: 3 mg/kg/doża.

Id-doża massima ta' sospensjoni orali hija 100 mg darbtejn kuljum

Kull pakkett ta' użu wiehed ta' sospensjoni orali fih 100 mg ta' raltegravir li huwa sospiż f'10 mL ilma li jagħti konċentrazzjoni finali ta' 10 mg/mL (ara sezzjoni 6.6).

L-appuntamenti skedati għall-pazjenti għandhom jinżammu minhabba li d-dożaġġ ta' ISENTRESS irid jiġi aġġustat hekk kif jikber/tikber it-tifel/tifla.

Formulazzjonijiet u qawwiet addizzjonali disponibbli:

ISENTRESS huwa disponibbli wkoll f'pillola ta' 400 mg għall-użu f'persuni adulti, adolexxenti u tfal li jiżnu mill-inqas 25 kg u li kapaċi jibilgħu pillola. Għal pazjenti li jiżnu inqas minn 25 kg iżda li mhumiex kapaċi jibilgħu pillola, ikkunsidra l-pillola li tomgħodha. Irreferi għall-SmPC tal-pillola ta' 400 mg u tal-granuli għal sospensjoni orali għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ.

ISENTRESS huwa disponibbli wkoll għal pazjenti adulti u għal pazjenti pedjatriċi (li jiżnu tal-inqas 40 kg), bħala pillola ta' 600 mg li għandha tinghata bħala 1,200 mg darba kuljum (żewġ pilloli ta' 600 mg) għal pazjenti li qatt ma ħadu l-kura qabel jew pazjenti li huma mrażżnin viroloġikament fuq reġimen inizjali ta' ISENTRESS 400 mg darbtejn kuljum. Irreferi għall-SmPC tal-pillola ta' 600 mg għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ.

Anzjani

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' raltegravir fl-anzjani (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, ISENTRESS għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' raltegravir ma ġewx determinati f'pazjenti b'disturbi inerenti serji tal-fwied. Għalhekk, ISENTRESS għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu orali

ISENTRESS pilloli li tomgħodhom jistgħu jinghataw mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2).

Għal dettalji dwar il-preparazzjoni u l-għoti tas-sospensjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li terapija antiretrovirali attwali ma tikkurax l-HIV u ma ngħatatx prova li din timpedixxi t-trasmissjoni tal-HIV lil haddiehor permezz ta' kuntatt mad-demm.

Raltegravir għandu jbarriera ġenetika relattivament baxxa għar-reżistenza. Għaldaqstant, kull meta jkun possibbli, raltegravir għandu jinghata ma' żewġ ARTs attivi oħra sabiex jitnaqqas il-potenzjal ta' falliment viroloġiku u l-iżvilupp tar-reżistenza (ara sezzjoni 5.1).

F'pazjent li qatt ma ħadu l-kura qabel ART qabel, l-informazzjoni mill-istudji kliniċi dwar l-użu ta' raltegravir hija limitata għall-użu f'kombinazzjoni ma' żewġ inibituri nucleotide reverse transcriptase (NRTIs) (emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate).

Dipressjoni

Dipressjoni, inkluż ħsibijiet ta' suwiċidju u mġibiet suwiċijali, ġew irrapportati, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja pre-eżistenti ta' dipressjoni jew mard psikjatriku. Għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti bi storja pre-eżistenti ta' dipressjoni jew mard psikjatriku.

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' raltegravir ma ġewx determinati f'pazjenti b'disturbi inerenti serji tal-fwied. Għalhekk, raltegravir għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Pazjenti li diġà jkollhom disfunzjoni tal-fwied fosthom epatite kronika għandhom frekwenza akbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni u għandhom jiġu mmonitorjati skont metodi standard. Jekk ikun hemm evidenza ta' mard tal-fwied li jmur għall-agħar f'tali pazjenti, wieħed għandu jikkunsidra l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament.

Pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika u ttrattati b'terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet epatiċi avversi gravi u potenzjalment fatali.

Osteonekrosi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattoralja (fosthom l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosuppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli), każi ta' osteonekrosi ġew irrappurtati b'mod partikolari f'pazjenti b'mard tal-HIV avanzat u/jew b'esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati sabiex ifittxu parir mediku jekk iħossu wġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

Sindromu ta' attivazzjoni immunitarja mill-ġdid

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja serja fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali ikkombinata (CART), tista' sseħh reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunisti asintomatiċi jew residwali u din tista' tikkaġuna kondizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravament ta' sintomi. Normalment, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite b'cytomegalovirus, infezzjonijiet ġeneralizzati u/jew fokali b'majkobatterji u pneumonja ikkaġunata minn Pneumocystis jiroveci (qabel magħruf bħala Pneumocystis carinii). Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u għandu jinbeda trattament meta jkun meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Antaċidi

L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi tal-aluminju u tal-manjeżju rrizulta f'livelli mnaqqsin tal-plasma ta' raltegravir. L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi tal-aluminju u/jew tal-manjeżju mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Rifampicin

Għandha tintuża attenzjoni meta raltegravir jingħata fl-istess ħin ma' provokaturi qawwija ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 (eż. Rifampicin). Rifampicin inaqqas il-livelli ta' raltegravir fil-plażma; l-impatt fuq l-effikaċja ta' raltegravir mhux magħruf. Madankollu jekk l-għoti flimkien ma' rifampicin ikun inevitabbli, l-irduppar tad-doża ta' raltegravir jista' jiġi kkunsidrat fl-adulti. M'hemmx dejta biex tiggwida l-għoti fl-istess ħin ta' raltegravir ma' rifampicin f'pazjenti ta' taħt it-18-il sena (ara sezzjoni 4.5).

Mijopatija u rabdomijolisi

Mijopatija u rabdomijolisi ġew irrappurtati. Uża b'kawtela f'pazjenti li kellhom mijopatija jew rhabdomyolysis fil-passat jew li jbatu minn sitwazzjonijiet predisposti inkluż mediċini oħra assoċjati ma' dawn il-kundizzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet qawwija u ta' sensitività eċċessiva fil-ġilda

Reazzjonijiet qawwijin fil-ġilda, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja, u jikkawżaw mewt ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu raltegravir, il-biċċa l-kbira flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn assoċjati ma' dawn ir-reazzjonijiet. Dawn jinkludu każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide. Ġew irrappurtati wkoll reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, funzjoni ħażina tal-organi, li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied. Waqqaf raltegravir u sustanzi oħra ta' suspett minnufih jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda jew ta' sensitività eċċessiva (li jinkludu, iżda mhux biss, raxx qawwi jew raxx flimkien ma' deni, tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, għeja, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, selhiet fil-ħalq, konguntivite, edima fil-wieċ, epatite, eosinofilja u angjoedima). L-istat kliniku inkluż l-aminotransferases tal-fwied għandu jiġi mmonitorjat u għandha tinbeda kura xierqa. Wara l-bidu ta' raxx qawwi dewmien biex titwaqqaf il-kura b'raltegravir jew b'xi sustanza oħra ssuspettata jista' jwassal għal reazzjoni ta' periklu għall-ħajja.

Raxx

Ir-raxx kien aktar komuni f'pazjenti li kienu ħadu t-trattament qabel u li kienu qegħdin jirċievu reġimens li kien fihom raltegravir u darunavir meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qegħdin jirċievu ISENTRESS mingħajr darunavir jew darunavir mingħajr raltegravir (ara sezzjoni 4.8).

Fructose

Dan il-prodott mediċinali fih sa 0.5 mg fructose f'kull qartas.
Fructose jista' jagħmel ħsara lis-snien.

Sucrose

Dan il-prodott mediċinali fih sa 4.7 mg sucrose f'kull qartas.
Sucrose jista' jagħmel ħsara lis-snien.
Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose, malassorbiment tal-glucose-galactose jew nuqqas ta' sucrose-isomaltase, m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Sorbitol

Dan il-prodott mediċinali fih sorbitol (E 420) sa 1.5 mg f'kull qartas.
Fi prodotti mediċinali għall-użu orali, sorbitol jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess ħin.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull qartas, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li raltegravir m'huwiex sottostrat ta' enzimi ċitokromi P450 (CYP), ma jimpedixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew CYP3A, ma jimpedixxix il-UDP glucuronosyltransferases (UGTs) 1A1 u 2B7, ma jinduċix CYP3A4 u ma jimpedixxix it-trasport imwettaq minn P-glycoprotein. Fuq il-bażi ta' dan it-tagħrif, raltegravir m'huwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew P-glycoprotein.

Fuq il-bażi ta' studji *in vitro* u *in vivo*, raltegravir huwa eliminat prinċipalment permezz ta' metabolizmu minn ġo mogħdija ta' glukuronidazzjoni mwettqa minn UGT1A1.

Kienet osservata varjabilità konsiderevoli bejn persuni differenti u fl-istess persuna fil-farmakokinetiċi ta' raltegravir.

Effett ta' raltegravir fuq il-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali oħra

Fi studji ta' interazzjoni, raltegravir ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' etravirine, maraviroc, tenofovir disoproxil fumarate, kontraċettivi ormonali, methadone, midazolam jew boceprevir.

F'xi studji, l-ġhoti ta' raltegravir flimkien ma' darunavir wassal għal tnaqqis mhux kbir fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma; il-mekkaniżmu għal dan l-effett mhuwiex magħruf. Madankollu, l-effett ta' raltegravir fuq il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma ma jidherx li huwa ta' sinifikat kliniku.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir

Minhabba li raltegravir huwa metabolizzat primarjament permezz tal-UGT1A1, għandha tintuża kawtela meta raltegravir jingħata fl-istess hin ma' provokaturi b'saħħithom oħra ta' UGT1A1 (eż. rifampicin). Rifampicin inaqqas il-livelli tal-plasma ta' raltegravir; l-impatt fuq l-effikaċja ta' raltegravir mhuwiex magħruf. Madankollu jekk l-ġhoti flimkien ma' rifampicin ikun inevitabbli, l-irduppar tad-doża ta' raltegravir jista' jiġi kkunsidrat fl-adulti. M'hemmx dejta biex tiggwida l-ġhoti fl-istess hin ta' raltegravir ma' rifampicin f'pazjenti ta' taħt it-18-il sena (ara sezzjoni 4.4). L-impatt ta' provokaturi qawwija oħra ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina, bħal phenytoin u phenobarbital, fuq UGT1A1, mhuwiex magħruf. Provokaturi inqas qawwija (eż. efavirenz, nevirapine, etravirine, rifabutin, glukocortikoidi, St. John's wort, pioglitazone) jistgħu jintużaw mad-doża rakkomandata ta' raltegravir.

Għoti fl-istess hin ta' raltegravir ma' prodotti mediċinali oħra, magħruffin li huma inibituri qawwija ta' UGT1A1 (eż. atazanavir) jistgħu jgħollu l-livelli ta' raltegravir fil-plażma. Impedituri UGT1A1 inqas potenti (eż. indinavir, saquinavir) jistgħu wkoll jgħollu l-livelli ta' raltegravir fil-plażma, imma fuq firxa anqas meta mqabbla ma' atazanavir. Barra minn hekk, tenofovir disoproxil fumarate jista' jgħolli l-livelli ta' raltegravir fil-plażma, madankollu, il-mekkaniżmu għal dan l-effett mhuwiex magħruf (ara Tabella 3). Mill-provi kliniċi, proporzjon kbir ta' pazjenti użaw atazanavir u / jew tenofovir disoproxil fumarate, it-tnejn li huma sustanzi li jirriżultaw f'żidiet fil-livelli ta' raltegravir fil-plażma, fir-reġimi ta' sfond ottimizat. Il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti li użaw atazanavir u / jew tenofovir disoproxil fumarate kien generalment simili għall-profil tas-sigurtà tal-pazjenti li ma użawx dawn is-sustanzi. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

L-ġhoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi li fihom cations tal-metall divalenti jista' jnaqqas l-assorbiment ta' raltegravir permezz ta' 'chelation', u dan jirriżulta fi tnaqqis fil-livelli tal-plasma ta' raltegravir. It-tehid ta' antaċidu tal-aluminju u tal-manjeżju fi żmien 6 sigħat minn meta jingħata raltegravir inaqqas b'mod sinifikanti l-livelli tal-plasma ta' raltegravir. Għaldaqstant, l-ġhoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi li fihom l-aluminju u/jew manjeżju mhuwiex rakkomandat. L-ġhoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidu tal-calcium carbonate naqqas il-livelli tal-plasma ta' raltegravir; madankollu, din l-interazzjoni mhijiex meqjusa bħala li tagħmel sens mil-lat kliniku. Għaldaqstant,

meta raltegravir jinghata flimkien ma' antacidi li fihom calcium carbonate, ma jkun meħtieġ ebda aġġustament tad-doża.

L-ghoti ta' raltegravir flimkien ma' sustanzi oħrajn li jżidu l-pH tal-istonku (eż. omeprazole u famotidine) jista' jżid ir-rata ta' assorbiment ta' raltegravir u jwassal għal żieda fil-livelli ta' raltegravir fil-plażma (ara Tabella 3). Il-profilu ta' sigurtà fis-sottogrupp ta' pazjenti fil-provi ta' Fażi III li kienu qed jieħdu impedituri tal-pompa tal-proton jew antagonisti ta' H₂ kienu komparabbli ma' dawk li ma kinux qed jieħdu dawn l-antacidi. Għalhekk, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża bl-użu ta' impedituri tal-pompa tal-proton jew antagonisti ta' H₂.

L-istudji ta' interazzjoni kollha twettqu f'adulti.

Tabella 3
Tagħrif dwar l-Interazzjonijiet Farmakokinetiċi fl-Adulti

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkanizmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTIRETROVIRALI		
<i>Inibituri protease (PI)</i>		
atazanavir /ritonavir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑41% raltegravir C _{12hr} ↑77% raltegravir C _{max} ↑24% (inibizzjoni ta' UGT1A1)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
tipranavir /ritonavir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓24% raltegravir C _{12hr} ↓55% raltegravir C _{max} ↓18% (induzzjoni ta' UGT1A1)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg Doża Waħda)	raltegravir AUC ↓36% raltegravir C _{12hr} ↓21% raltegravir C _{max} ↓36% (induzzjoni ta' UGT1A1)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
etravirine (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12hr} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (induzzjoni ta' UGT1A1) etravirine AUC ↑ 10% etravirine C _{12hr} ↑ 17% etravirine C _{max} ↑ 4%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew etravirine.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkaniżmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
<i>Nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors</i>		
Tenofovir disoproxil fumarate (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑49% raltegravir C _{12hr} ↑3% raltegravir C _{max} ↑64% (il-mekkaniżmu tal-interazzjoni mhux magħruf) tenofovir disoproxil fumarate AUC ↓10% tenofovir disoproxil fumarate C _{24hr} ↓13% tenofovir disoproxil fumarate C _{max} ↓23%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew tenofovir disoproxil fumarate.
<i>Inibituri CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12hr} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mekkaniżmu ta' interazzjoni mhux magħruf) maraviroc AUC ↓ 14% maraviroc C _{12hr} ↓ 10% maraviroc C _{max} ↓ 21%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew maraviroc.
ANTIVIRALI KONTRA HCV		
<i>Inibituri ta' protease (PI - protease inhibitors) NS3/4A</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg Doża Waħda)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12hr} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% (mekkaniżmu ta' interazzjoni mhux magħruf)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew boceprevir.
ANTIMIKROBIĊI		
<i>Antimikobatteriċi</i>		
rifampicin (raltegravir 400 mg Doża Waħda)	raltegravir AUC ↓40% raltegravir C _{12hr} ↓61% raltegravir C _{max} ↓38% (induzzjoni ta' UGT1A1)	Rifampicin inaqqas il-livelli ta' raltegravir fil-plażma. Jekk l-ghoti fl-istess hin ma' rifampicin ikun inevitabbli, l-irduppar tad-doża ta' raltegravir jista' jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).
SEDATTIV		

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkanizmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
<p>midazolam (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)</p>	<p>midazolam AUC ↓8% midazolam C_{max} ↑3%</p>	<p>M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew midazolam.</p> <p>Dawn ir-riżultati jindikaw li raltegravir mhux provokatur jew inibitur ta' CYP3A4, u għalhekk raltegravir mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' CYP3A4.</p>
ANTAĊIDI TAL-CATION TAL-METALL		
<p>antaċidu tal-aluminium u magnesium hydroxide (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)</p>	<p>raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C_{12-il siegħa} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44%</p> <p><u>sagħtejn qabel raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C_{12-il siegħa} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51%</p> <p><u>sagħtejn qabel raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C_{12-il siegħa} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24%</p> <p><u>6 sigħat qabel raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C_{12 hr} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10%</p> <p><u>6 sigħat wara raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C_{12 hr} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10%</p> <p>(chelation ta' cations tal-metall)</p>	<p>Antaċidi li fihom l-aluminju u l-manjeżju jnaqqsu l-livelli tal-plasma ta' raltegravir. L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi li fihom l-aluminju u/jew il-manjeżju mhux rakkomandat.</p>
<p>antaċidu tal-calcium carbonate (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)</p>	<p>raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C_{12 hr} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52%</p> <p>(chelation ta' cations tal-metall)</p>	<p>M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.</p>
KATJON TAL-METALL lehor		

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (mekkanizmu, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Imluha tal-hadid	Mistennija: Raltegravir AUC ↓ (kelazzjoni tal-katjoni tal-metall)	Meta jingħataw b'mod simultanju, l-impluħa tal-hadid huma mistennija li jnaqqsu l-livelli ta' raltegravir fil-plażma; it-teħid tal-impluħa tal-hadid tal-inqas saġhtejn mill-ghoti ta' raltegravir jista' jippermetti li dan l-effett jiġi limitat.
INIBITURI TAL-IMPEDITURI TAL-H2 U TAL-POMPA TAL-PROTONS		
omeprazole (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12-il} siegħa ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (żieda fis-solubilità)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
famotidine (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12-il} siegħa ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (żieda fis-solubilità)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir.
omeprazole (raltegravir 400 mg Doża Wahda)	raltegravir AUC ↑ 212% raltegravir C _{12 hr} ↑ 46% raltegravir C _{max} ↑ 315%	L-ghoti fl-istess hin ta' inibituri tal-proton pump jew prodotti medicinali oħra kontra l-ulċeri jista' jżid il-livelli ta' raltegravir fil-plażma. Tużax raltegravir ma' prodotti medicinali oħra li jżidu l-pH gastriku, sakemm dan ma jkunx inevitabbli.
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		
Ethinyl Estradiol Norelgestromin (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	Ethinyl Estradiol AUC ↓ 2% Ethinyl Estradiol C _{max} ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew tal-kontraċettivi orali (bażati fuq estrogen u/jew progesterone)
OPIOID ANALGESICS		
methadone (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	methadone AUC ↔ methadone C _{max} ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal raltegravir jew għall-methadone.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemmx dejta għall-użu ta' raltegravir granuli għal sospensjoni orali f'nisa tqal. Ammont kbir ta' dejta f'nisa tqal b'esponiment għal raltegravir 400 mg darbtejn kuljum matul l-ewwel trimestru (aktar

minn 1,000 riżultat tat-tqala prospettivi) ma jindika l-ebda tossiċità malformattiva. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

Ammont moderat ta' dejta f'nisa tqal b'esponiment għal raltegravir 400 mg darbtejn kuljum matul it-tieni u/jew it-tielet trimestru (bejn 300-1,000 riżultat tat-tqala prospettivi) ma jindika l-ebda riskju miżjud ta' tossiċità tal-fetu/neonatali.

Raltegravir granuli għal sospensjoni orali għandhom jintużaw waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu. Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ.

Registru ta' Tqala Antiretrovirali

Gie stabbilit Registru ta' Tqala Antiretrovirali biex jissorvelja r-riżultati materni-fetali f'pazjenti li aċċidentalment ingħataw raltegravir waqt it-tqala. It-tobba huma mhegġa sabiex jirreġistraw lill-pazjenti f'dan ir-registru.

Bħala regola ġenerali, meta tittiehed deċiżjoni li jintużaw sustanzi antiretrovirali għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV f'nisa tqal biex b'hekk jitnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija tat-twelid, għandha tiġi kkunsidrata kemm dejta mill-annimali kif ukoll esperjenza klinika f'nisa tqal sabiex titqies is-sigurtà għall-fetu.

Treddiġh

Raltegravir/metaboliti huma eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem sa ċertu punt li huma probabbli effetti fuq it-trabi tat-twelid li qegħdin jiġu mreddgħin. Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' raltegravir/metaboliti fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

Ma deher l-ebda effett fuq il-fertilità f'firien irġiel u nisa b'dozi sa 600 mg/kg/gurnata li rriżultaw f'esponiment tliet darbiet akbar mill-esponiment bid-doża rakkomandata fil-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Gie rrapportat sturdament f'xi pazjenti waqt trattament b'reġimi li fihom raltegravir. L-isturdament jista' jinfluwenza l-hila ta' xi wħud mill-pazjenti biex isuqu u jhaddmu magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi provi kliniċi randomizzati raltegravir 400 mg darbtejn kuljum ingħata flimkien ma' reġimi ta' trattament ta' sfond fiss jew ottimizzati lil adulti li ma kinux irċewew trattament qabel (N=547) u li kienu rċewew trattament qabel (N=462) sa 96 ġimgha. 531 adultt oħra li ma kinux irċewew trattament qabel irċewew 1,200 mg darba kuljum ma' emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate sa 96 ġimgha. Ara sezzjoni 5.1.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti matul kura kienu uġiġh ta' ras, dardir u uġiġh addominali. Ir-reazzjoni avversa serja rrapportata l-aktar komuni kienet is-sindromu ta' rikostituzzjoni immuni u raxx. Ir-rati ta' twaqqif ta' raltegravir minħabba reazzjonijiet avversi kienu 5 % jew inqas fil-provi kliniċi.

Rabdomijolosi kienet reazzjoni avversa sejra mhux komuni rrapportata fl-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' 400 mg darbtejn kuljum.

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati mill-investigaturi b'hala relatati b'mod kawżali ma' raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra), kif ukoll reazzjonijiet avversi stabbiliti f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi. Il-frekwenzi huma definiti b'hala komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	herpes ġenitali, follikulite, gastroenterite, herpes simplex, infezzjoni virali b'herpes, herpes zoster, influwenza, axxess fil-glandoli tal-limfa, molluscum contagiosum, nasofaringite, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Mhux komuni	papilloma fil-ġilda
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Mhux komuni	anemija, anemija minħabba nuqqas ta' ħadid, uġiġh fin-nodi limfatiċi, limfadenopatija, newtropenija, trombocitopenja
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	sindrome tar-rikostituzzjoni immuni, sensittività eċċessiva għal medicina, sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	komuni	tnaqqs fl-aptit
	Mhux komuni	kaxeksja, dijabete mellitus, dislipidemija, iperkolesterolemja, iperglicemija, iperlipidemija, iperfaġja, zieda fl-aptit, polidipsja, disturb fix-xaħam tal-ġisem
Disturbi psikjatriċi	Komuni	ħolm abnormali, insomnja, ħmar il-lejl, imġiba mhux normali, depressjoni
	Mhux komuni	disturb mentali, tentattivi ta' suwiċidju, ansjetà, stat konfużjonali, burdata depressa, depressjoni, dipressjoni magġuri, insomnija tan-nofs, tibdil fil-burdata, attakk ta' paniku, disturbi fl-irqad, ħsibijiet ta' suwiċidju, komportament ta' suwiċidju (b'mod partikulari f'pazjenti li diġà jkollhom storja ta' mard psikjatriku)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	sturdament, uġiġh ta' ras, attività psikomotorja eċċessiva

Sistema tal-Klassifika tal-Organj	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART oħra)
	Mhux komuni	amnesija, sindromu tal-mini karpali, disturb konjittiv, disturbi fl-attenzjoni, sturdament minħabba l-pożizzjoni, tibdil fis-sens tat-togħma, ipersomnija, ipoestesja, sfinit, indeboliment fil-memorja, emigranja, newropatija periferali, paraestesja, nġhas, uġiġh minħabba tensjoni, roġhda, irqad mhux ta' kwalità tajba
Disturbi fl-ġhajnejn	Mhux komuni	indeboliment fil-vista
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	vertiġini
	Mhux komuni	żarżir fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	palpitazzjonijiet, bradikardija fis-sinus, ekstrasistoles ventrikulari
Disturbi vaskulari	Mhux komuni	fawra ta' shana, pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	disfonja, epistassi, kongestjoni nażali
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	distensjoni addominali, uġiġh addominali, dijarea, gass, tqalligh, rimettar, dispepsja
	Mhux komuni	gastrite, skumdità addominali, uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq, sensittività addominali, skumdità anoretali, stitikezza, ħalq xott, skumdità epigastrika, duwodenite erusiva, tifwieq, mard ta' rifluss gastroesofageali, ġingivite, glossite, odinofagja, pankreatite ulċera fl-istonku akuta, ulċera fl-istonku, emorragija fir-rektum
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	epatite, steatozi epatika, epatite alkoħolika, insuffiċjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	raxx
	Mhux komuni	akne, alopeċja, dermatite akneiforme, ġilda xotta, eritema, facial wasting, iperidrosi, lipoatrofija, lipodistrofija akkwizita, lipoipetrofija, għaraq bil-lejl, prurigo, ħakk, ħakk ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx tal-ħakk, leżjoni fil-ġilda, urtikarja, xeroderma, sindrome ta' Stevens Johnson, raxx ikkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia u systemic symptoms</i>)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	artralġja, artrite, uġiġh fid-dahar, uġiġh mal-ġnub, uġiġh muskoluskeletriku, uġiġh fil-muskoli, uġiġh fl-għonq, osteopenja, uġiġh fl-estremajtiet, tendonite, rabdomijolisi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	insuffiċjenza tal-kliewi, nefrite interstizzjali, nefrolitjasi, nokturja, ċesta renali, indeboliment renali, nefrite tubulointerstizzjali

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi Raltegravir (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ART ohra)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	impotenza, ginekomastija, sintomi tal-menopawsa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni Mhux komuni	astenja, għeja, deni skumdità fis-sider, tregħid, edema tal-wieċ, żieda fit-tessut tax-xaħam, thossok trid tiċċaqlaq, telqa, massa taħt ix-xedaq t'isfel, edema periferali, uġiġħ, deni
Investigazzjonijiet	Komuni Mhux komuni	żieda f'alanine aminotransferase, limfoċiti atipici, żieda f'aspartate aminotransferase, żieda tal- trigliceridi fid-demm, żieda fil-lipase, żieda fl- amylase tal-frixa fid-demm tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili assoluti, żieda fl- alkaline phosphatase, tnaqqis fl-albumina fid- dem, żieda tal-amylase fid-demm, żieda fil- bilirubina fid-demm, żieda tal-kolesterol fid- dem, żieda tal-kreatinina fid-demm, żieda taz- zokkor fid-demm, żieda tan-nitroġenu fl-urea fid- dem, żieda fil-creatine phosphokinase, żieda fil- glukosju fid-demm waqt is-sawm, glukosju fl- awrina preżenti, żieda fil-lipoproteina ta' densità għolja, żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali, żieda fil-lipoproteina ta' densità baxxa, l-għadd ta' plejtlits imnaqqsa, pożittiv għal ċelluli ħomor tad-demm fl-awrina, żieda fiċ- ċirkonferenza tal-qadd, żieda fil-piż, l-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm imnaqqsa
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Mhux komuni	doża eċċessiva aċċidentali

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Kienu rrapportati kanċers f'pazjenti li diġà kienu rċevew it-trattament u f'pazjenti li ma kinux irċevew trattament qabel li bdew b' raltegravir flimkien ma' sustanzi retrovirali ohra. It-tipi u r-rati ta' kanċers speċifiċi kienu dawk mistennija f'popolazzjoni immunodefiċjenti bil-bosta. Ir-riskju ta' żvilupp tal-kanċer f'dawn l-istudji kien simili fil-gruppi li rċevew raltegravir u fil-gruppi li rċevew is-sustanzi tat-tqabbil.

Anormalitajiet tal-laboratorju ta' grad 2-4 fil-*creatine kinase* ġew osservati f'pazjenti ttrattati b' raltegravir. Ġew irrappurtati mijopatija u rabdomijolisi. Għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li kellhom mijopatija jew rabdomijalizi fil-passat jew li għandhom xi predispożizzjonijiet inkluż prodotti mediċinali assoċjati ma' dawn il-kundizzjonijiet (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufin b'mod ġenerali, mard tal-HIV avanzat jew espożizzjoni fit-tul għal terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni (CART). Il-frekwenza ta' dan għadha mhux magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti infettati bl-HIV b' defićjenza immuni qawwija fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali kkombinata (CART), tista' ssehħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi mingħajr sintomi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Għal kull waħda minn dawn ir-reazzjonijiet avversi kliniċi li ġejjin kien hemm mill-inqas darba fejn l-okkorrenza kienet serja: erpete ġenitali, anemija, sindrome ta' rikostituzzjoni immuni, depressjoni, disturb mentali, attentat ta' suwiċidju, gastrite, epatite, insuffiċjenza tal-kliewi, doża eċċessiva aċċidentali.

Fi studji kliniċi ta' pazjenti li diġà ħadu kura qabel, raxx, kienet x'kienet il-kawża tiegħu, kien osservat b'mod aktar komuni bi skedi li kien fihom raltegravir u darunavir meta mqabbla ma' dawk li kien fihom raltegravir mingħajr darunavir jew darunavir mingħajr raltegravir. Raxx li kien ikkunsidrat marbut mal-mediċina mill-investigatur seħħ b'rati simili. Ir-rati ta' raxx aġġustati skont l-esponiment (kienet x'kienet il-kawża) kienu ta' 10.9, 4.2, u 3.8 għal kull 100 sena ta' pazjent (PYR - *patient-years*), rispettivament; u għal raxx marbut mal-mediċina kienu ta' 2.4, 1.1, u 2.3 għal kull 100 PYR, rispettivament. Ir-raxxijiet osservati fi studji kliniċi kienu minn ħfief sa moderati fil-qawwa tagħhom u ma wasslux biex it-terapija titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B u/jew tal-epatite Ċ

Fil-provi kliniċi, kien hemm 79 pazjent ko-infettati bl-epatite B, 84 ko-infettati bl-epatite Ċ, u 8 pazjenti ko-infettati bl-epatite B u Ċ li ġew ittrattati b'raltegravir flimkien ma' aġenti oħra għall-HIV-1. B'mod ġenerali, il-profil ta' sigurtà ta' raltegravir f'pazjenti b'infekzjoni fl-istess hin bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ kien simili għal dak f'pazjenti mingħajr infekzjoni fl-istess hin bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ, għalkemm ir-rati tal-abnormalitajiet fl-AST u fl-ALT kienu kemxejn oghla fis-sottogrupp ko-infettat bil-virus tal-epatite B u/jew tal-epatite Ċ.

Mas-96 ġimġha fil-pazjenti li diġà kienu rċevew it-trattament, anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 2 jew oghla li jirrapprezentaw Grad ta' taħzin mil-linja bażi tal-AST, ALT jew bilirubina totali seħħew f'29%, 34% u 13%, rispettivament, tal-pazjenti infettati fl-istess hin ittrattati b'raltegravir meta mqabbla ma' 11%, 10% u 9% tal-pazjenti l-oħra kollha ttrattati b'raltegravir. Mal-240 ġimġha fil-pazjenti li ma kinux irċevew it-trattament qabel, anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 2 jew oghla li jirrapprezentaw Grad ta' taħzin mil-linja bażi tal-AST, ALT jew bilirubina totali seħħew fi 22%, 44% u 17%, rispettivament, tal-pazjenti infettati fl-istess hin ittrattati b'raltegravir, meta mqabbla ma' 13%, 13% u 5% tal-pazjenti l-oħra kollha ttrattati b'raltegravir.

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 18-il sena

Raltegravir ġie studjat f'126 tifel/tifla u adolexxent/a ta' bejn 2 u 18-il sena, infettati bl-HIV-1, li kienu rċevew trattament antiretrovirali qabel, f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali oħra f'IMPAACT P1066 (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Minn dawn il-126 pazjent/a, 96 irċevew id-doża rakkomandata ta' raltegravir.

F'dawn is-96 tifel/tifla u adolexxent/a, sa Ġimġha 48 il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi relatati mal-mediċina kienu komparabbli ma' dawk osservati fl-adulti.

Pazjent wieħed esperjenza reazzjonijiet avversi kliniċi relatati mal-mediċina ta' attività psikomotorja eċċessiva, imġiba mhux normali u nuqqas ta' rقاد, ta' Grad 3; pazjent wieħed esperjenza raxx allergiku serju relatat mal-mediċina, ta' Grad 2.

Pazjent wieħed esperjenza abnormalitajiet tal-laboratorju relatati mal-mediċina, AST ta' Grad 4 u ALT ta' Grad 3, li kienu kkunsidrati bħala serji.

Trabi tat-twelid u tfal zġħar ta' 4 ġimġhat sa inqas minn sentejn

Raltegravir ġie studjat ukoll f'26 tarbija u tfal zġħar ta' bejn 4 ġimġhat sa inqas minn sentejn infettati b'HIV-1, f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn f'IMPAACT P1066 (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

F'dawn is-26 tarbija u tfal zġħar, il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi relatati mal-mediċina sa Ġimġha 48 kienu komparabbli ma' dawk osservati fl-adulti.

Pazjent wiehed esperjenza raxx allergiku serju relatat mal-medicina ta' Grad 3 li rrizulta fil-waqfien tal-kura.

Trabi tat-twelid esposti għall-HIV-1

F'IMPAACT P1110 (ara sezzjoni 5.2), it-trabi elegibbli kienu tal-inqas 37 ġimgħa gestazzjoni u tal-inqas 2 kg fil-piż. Sittax(16)-il tarbija tat-twelid irċivew 2 doži ta' Isentress fl-ewwel ġimgħtejn tal-ħajja, u 26 tarbija tat-twelid irċivew 6 ġimgħat ta' dożaġġ kuljum; kollha ġew segwiti għal 24 ġimgħa. Ma kien hemm l-ebda esperjenza avversa klinika relatata mal-medicina u kien hemm tliet esperjenzi avversi tal-laboratorju relatati mal-medicina (waħda newtopenija tranzitorja ta' Grad 4 f'individwu li rċieva prevenzjoni ta' trasmissjoni mill-omm għall-wild (PMTCT) li fiha zidovudine, u żewġ židiet fil-bilirubina (waħda kull wiehed, Grad 1 u Grad 2) li ġew ikkunsidrati mhux serji u li ma kinux jeħtieġu terapija speċifika).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda informazzjoni speċifika disponibbli fuq it-trattament ta' doża eċċessiva b' raltegravir.

Fl-eventwalità ta' tehid ta' doża eċċessiva, huwa raġjonevoli li jintużaw miżuri standard ta' appoġġ, eż. tneħħija ta' materjal mhux assorbit minn ġol-passaġġ gastrointestinali, monitoraġġ kliniku (inkluż il-kisba ta' elettrokardjogramma), u bidu ta' terapija ta' appoġġ jekk meħtieġa. Għandu jiġi kkunsidrat li raltegravir huwa pprezentat għall-użu kliniku bħala l-melħ tal-potassju. Għadu mhux magħruf kemm raltegravir huwa dijalizzabbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għal użu sistemiku, inibituri tal-integrase, Kodiċi ATC: J05AJ01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Raltegravir huwa inibitur tat-trasferiment tal-istrand integrase attiv kontra l-Virus tal-Immunodeficienza Umana (HIV-1). Raltegravir jimpedixxi l-attività katalitika ta' integrase, enzima kkodifikata tal-HIV li hija meħtieġa għar-replikazzjoni virali. Impediment ta' integrase ma jhallix id-dħul kovalenti, jew integrazzjoni, tal-ġenom tal-HIV għal ġol-ġenom taċ-ċellola ospiti. Ġenomi tal-HIV li jonqsu milli jintegraw ma jistgħux jidderieġu l-produzzjoni ta' partikuli virali infettivi godda, allura impediment ta' integrazzjoni ma jhallix propagazzjoni tal-infezzjoni virali.

Attività antivirali *in vitro*

Koncentrazzjonijiet ta' raltegravir fi 31 ± 20 nM irrizultaw f'impediment ta' 95% (IC₉₅) tar-replikazzjoni virali (meta mqabbla ma' kultura infettata bil-virus mhux ittrattata) f'kulturi ta' ċelloli T-limfojde umani infettati b'H9IIIB, varjant HIV-1 tal-linja taċ-ċellola adatta. Barra minn hekk, raltegravir impedixxa r-replikazzjoni virali f'kulturi ta' ċelloli mononukleari tad-demem periferali uman attivati b'mitogen, infettati b'izolati kliniċi primarji differenti tal-HIV-1, inklużi izolati minn 5 sottotipi mhux B, u izolati reżistenti għal inibituri ta' reverse transcriptase u inibituri protease. F'assaġġ ta' infezzjoni b'ċiklu wiehed, raltegravir impedixxa l-infezzjoni ta' 23 izolati tal-HIV li

jirrappreżentaw 5 sottotipi mhux B u ħames forom rikombinanti ċirkolatorji b'valuri IC₅₀ li jvarjaw minn 5 sa 12 nM.

Reżistenza

Il-biċċa l-kbira tal-virusijiet iżolati minn pazjenti li raltegravir ma ħadimx fuqhom kellhom livell għoli ta' reżistenza għal raltegravir li rriżultat mit-tfaċċar ta' żewġ bidliet jew aktar f'integrase. Il-biċċa l-kbira kellhom *signature mutation* fl-aċidu amminiku 155 (N155 inbidel għal H), l-aċidu amminiku 148 (Q148 inbidel għal H, K, jew R), jew l-aċidu amminiku 143 (Y143 inbidel għal H, C, jew R), flimkien ma' bidla waħda jew aktar addizzjonali ta' integrase (e.g., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). *Is-signature mutations* inaqqsu s-suxxettibilità virali għal raltegravir, u ż-żieda ta' bidliet oħra tirriżulta f'aktar tnaqqis fis-suxxettibilità għal raltegravir. Fatturi li naqqsu l-probabbiltà li tiġi żviluppata reżistenza kienu jinkludu *viral load* bażika aktar baxxa u l-użu ta' sustanzi antiretrovirali attivi oħra. Mutazzjonijiet li jikkonferixxu reżistenza għal raltegravir ġeneralment jikkonferixxu wkoll reżistenza għall-inibitur ta' trasferiment tal-faxxa ta' integrase elvitegravir. Mutazzjonijiet f'amino acid 143 jikkonferixxu reżistenza akbar għal raltegravir milli għal elvitegravir, u l-mutazzjoni E92Q tikkonferixxi reżistenza akbar għal elvitegravir milli għal raltegravir. Il-virusijiet li jheggu mutazzjoni f'amino acid 148, flimkien ma' mutazzjoni ta' reżistenza ta' raltegravir waħda jew aktar, jista' jkollhom ukoll reżistenza klinikament sinifikanti għal dolutegravir.

Esperjenza klinika

L-evidenza tal-effikaċja ta' raltegravir kienet ibbażata fuq l-analiżi tad-dejta ta' 96 ġimgħa minn żewġ provi randomizzati, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo (BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2, Protokoll 018 u 019) fuq pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li diġà rċevew trattament antiretrovirali qabel u l-analiżi tad-dejta ta' 240 ġimgħa minn prova randomizzata, double blind, ikkontrollata bis-sustanza attiva (STARTMRK, Protokoll 021) fuq pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li ma rċevewx trattament antiretrovirali qabel.

Effikaċja

Pazjenti adulti li diġà rċevew it-trattament qabel

BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2 (provi multi-ċentri, randomizzati, *double-blind*, ikkontrollati bil-plaċebo) jevalwaw is-sigurtà u l-attività antiretrovirali ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum vs. plaċebo f'kombinazzjoni ma' terapija ta' sfond ottimizzata (OBT), f'pazjenti infettati bl-HIV, ta' 16-il sena jew akbar, b'reżistenza iddokumentata għal mill-anqas medicina waħda minn kull waħda minn 3 klassijiet (NRTIs, NNRTIs, PIs) ta' terapiji antiretrovirali. Qabel ir-randomizzazzjoni, l-OBT intgħażlu mill-investigatur fuq il-baži tal-istorja preċedenti tal-pazjent, kif ukoll fuq il-baži tal-ittejtjar tar-reżistenza virali ġenotipika u fenotipika fil-linja baži.

Id-demografiċi tal-pazjenti (sess, età u razza) u l-karatteristiċi fil-linja baži kienu komparabbli bejn il-gruppi li rċevew raltegravir 400 mg darbtejn kuljum. u l-plaċebo. Il-pazjenti kellhom espożizzjoni minn qabel għal medjan ta' 12-il antiretrovirali għal medjan ta' 10 snin. Fl-OBT intuża medjan ta' 4 ARTs.

Riżultati ta' analiżi ta' ġimgħa 48 u ġimgħa 96

Ir-riżultati fit-tul (Ġimgħa 48 u Ġimgħa 96) għall-pazjenti fuq id-doża rakkomandata ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum mill-istudji BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2 miġburin flimkien huma murija f'Tabella 4.

Tabella 4
Riżultati tal-Effikaċja f'Ġimghat 48 u 96

BENCHMRK 1 u 2 Miġburin Flimkien	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Plaċebo + OBT (N = 237)
HIV-RNA perċentwali < 400 kopja/mL (95% CI)				
Il-pazjenti kollha [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Karatteristika tal-Linja bażi [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100,000 kopja/mL	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 ċellola/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Punteġġ tas-sensittività (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 u oghla	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNA perċentwali < 50 kopja/mL (95% CI)				
Il-pazjenti kollha [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Karatteristika tal-Linja bażi [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100,000 kopja/mL	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 ċellola/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Punteġġ tas-Sensittività (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 u oghla	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

BENCHMRK 1 u 2 Miġburin Flimkien	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
Parametru	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Bidla Medja fiċ-Ċelloli CD4 (95% CI), ċelloli/mm³				
Il-pazjenti kollha [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Karatteristiċi tal-Linja bażi [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100,000 kopja/mL	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 ċellola/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Punteġġ tas-sensittività (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 u oġhla	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Pazjent li ma jtemmx it-trattament huwa imputazzjoni ta' falliment: il-pazjenti li waqfu qabel iż-żmien huma imputati bhala falliment wara. Huma rrapprattati l-perċentwali ta' pazjenti b'rispons u l-intervall ta' kunfidenza (CI) relatat ta' 95%.

[‡] Għal analiżi skont il-fatturi pronjożiċi, il-fallimenti viroloġiċi ġew avanzati għal perċentwali < 400 u 50 kopja/mL. Għall-bidliet medji fil-CD4, intuża l-carry-forward tal-linja bażi għall-fallimenti viroloġiċi.

[§] Il-Punteġġ tas-Sensittività Ġenotipika (GSS) ġie definit bhala l-ARTs orali totali fit-terapija ta' sfond ottimizzata (OBT) li għalihom iżolat virali ta' pazjent wera sensittività ġenotipika bbażata fuq test tar-reżistenza ġenotipika. L-użu ta' enfuvertide f'OBT f'pazjenti li ma kinux hadu enfuvertide qabel ġie meqjus bhala mediċina attiva waħda f'OBT. Bl-istess mod, l-użu ta' darunavir f'OBT f'pazjenti li ma hadux darunavir qabel ġie meqjus bhala mediċina attiva waħda f'OBT.

Raltegravir lahaq risponsi viroloġiċi (permezz tal-metodu Mhux Mlesti = Falliment) għal HIV RNA < 50 kopja/mL f'61.7% tal-pazjenti f'Ġimgha 16 u 62.1% f'Ġimgha 48 u f'57.0% f'Ġimgha 96. Xi pazjenti esperjenzaw *rebound* virali bejn Ġimgha 16 u Ġimgha 96. Fatturi assoċjati ma' falliment jinkludu *viral load* b'linja bażi ta' riferiment għoli u OBT li ma kinetx tinkludi tal-anqas sustanza attiva qawwija waħda.

Qalba għal raltegravir

L-istudji SWITCHMRK 1 u 2 (Protokollu 032 u 033) evalwaw pazjenti infettati bl-HIV li rċevew terapija soppressiva (HIV RNA tal-iskrining < 50 kopja/mL; reġim stabbli > 3 xhur) b'lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 pilloli darbtejn kuljum u mill-anqas 2 inibituri nucleoside reverse transcriptase u ġew randomizzati 1:1 biex ikomplu lopinavir (+) ritonavir 2 pilloli darbtejn kuljum (n=174 u n=178, rispettivament) jew jissostitwixxu lopinavir (+) ritonavir b'raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (n=174 u n=176, rispettivament). Ma kinux esklużi pazjenti bi storja preċedenti ta' falliment viroloġiku u n-numru tat-terapiji antiretrovirali preċedenti ma kienx limitat.

Dawn l-istudji twaqqfu wara l-analiżi tal-effikaċja primarja f'Ġimgha 24 minhabba li naqsu li juru non-inferjorità ta' raltegravir fil-konfront ta' lopinavir (+) ritonavir. Fiż-żewġ studji f'Ġimgha 24, it-trażzin tal-HIV RNA għal inqas minn 50 kopja/mL ġie miżmum f'84.4% tal-grupp li kien qiegħed jiehū raltegravir meta mqabbel ma' 90.6% tal-grupp li kien qiegħed jiehū lopinavir (+), (Min ma komplix it-trattament = Falliment). Ara sezzjoni 4.4 dwar il-ħtieġa li jingħata raltegravir ma' żewġ sustanzi attivi oħrajn.

Pazjenti adulti li ma rċevewx it-trattament qabel

STARTMRK (prova b'aktar minn ċentru wiehed, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bis-sustanza attiva) evalwat is-sigurtà u l-attività antiretrovirali ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum vs. efavirenz 600 mg fil-hin tal-irqad, f'kombinazzjoni ma' emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate, f'pazjenti infettati bl-HIV li ma rċevewx trattament qabel, li kellhom HIV RNA > 5,000 kopja/mL. Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata bil-livell tal-HIV RNA fl-iskrining ($\leq 50,000$ kopja/mL; u > 50,000 kopja/mL) u bl-istatus tal-epatite B jew Ċ (pożittiv jew negattiv).

Id-demografici tal-pazjenti (sess, età u razza) u l-karatteristiċi bażiċi kienu komparabbli bejn il-grupp li kien qiegħed jirċievi raltegravir 400 mg darbtejn kuljum u l-grupp li kien qiegħed jirċievi efavirenz 600 mg fil-hin tal-irqad.

Analizi tar-riżultati ta' ġimgħa 48 u ġimgħa 240

Rigward l-iskop primarju finali tal-effikaċja, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu RNA ta' HIV < 50 kopja/mL f'Ġimgħa 48 kien ta' 241/280 (86.1%) fil-grupp li kien qed jirċievi raltegravir u ta' 230/281 (81.9%) fil-grupp li kien qed jirċievi efavirenz. Id-differenza fil-kura (raltegravir – efavirenz) kienet ta' 4.2 % b'95 % CI assoċjat ta' (-1.9, 10.3) li jstabilixxi li raltegravir huwa 'mhux inferjuri' għal efavirenz (valur p għal fatt li 'mhux inferjuri' < 0.001). F'ġimgħa 240, id-differenza fil-kura (raltegravir – efavirenz) kienet ta' 9.5% b'95% CI assoċjat ta' (1.7, 17.3). Ir-riżultati f'Ġimgħa 48 u f'Ġimgħa 240 għal pazjenti fuq id-doża rrakkomandata ta' 400 mg ta' raltegravir darbtejn kuljum minn STARTMRK qed jintwerew fit-Tabella 5.

Tabella 5
Riżultat tal-Effikaċja f'Ġimgħa 48 u f'Ġimgħa 240

Studju STARTMRK	48 Ġimgħa		240 Ġimgħa	
	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal- irqad (N = 282)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal-irqad (N = 282)
Perċentwali HIV-RNA < 50 kopja/mL (95% CI)				
Il-pazjenti kollha [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Karatteristika tal-linja bażi [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100,000 kopja/mL	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 ċellola/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Sottotip Virali Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Non-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Bidla Medja fiċ-Ċelloli CD4 (95% CI), ċelloli/mm³				
Il-pazjenti kollha [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Karatteristika tal-Linja Bażi [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/mL	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100,000 kopja/mL	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)

Studju STARTMRK	48 Ġimgha		240 Ġimgha	
	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal- irqad (N = 282)	Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)	Efavirenz 600 mg fil-hin tal-irqad (N = 282)
> 200 ċellola/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Sottotip Virali Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Pazjent li ma jtemmx it-trattament huwa imputazzjoni ta' falliment: il-pazjenti li waqfu qabel iż-żmien huma imputati bħala falliment wara. Huma rrapportati l-perċentwali ta' pazjenti b'rispons u intervall ta' kunfidenza (CI) relatat ta' 95%.

‡ Għal analiżi skont il-fatturi pronjostiċi, il-fallimenti viroloġiċi ġew avanzati għal perċentwali < 50 u 400 kopja/mL. Għall-bidliet medji fil-CD4, intuża l-*carry-forward* tal-linja bażi għall-fallimenti viroloġiċi.

Noti: L-analiżi hija bbażata fuq id-dejta kollha disponibbli.

Raltegravir u efavirenz ingħataw ma' emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate.

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 18-il sena

IMPAACT P1066 huwa prova b'aktar minn ċentru wiehed, open label ta' Fazi I/II biex tevalwa l-profil farmakokinetiku, is-sigurtà, it-tollerabbiltà, u l-effikaċja ta' raltegravir fi tfal infettati bl-HIV. Dan l-istudju rreġistra 126 tifel/tifla u adolexxent/a, ta' bejn 2 u 18-il sena, li kienu rċevew it-trattament qabel. Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-età, billi l-ewwel ġew irreġistrati l-adolexxenti u mbagħad suċċessivament it-tfal iżgħar. Il-pazjenti rċevew jew il-formulazzjoni tal-pillola ta' 400 mg (6 sa 18-il sena) jew il-formulazzjoni tal-pillola li tomgħodha (2 sa inqas minn 12-il sena). Raltegravir ingħata b'reġim fl-isfond ottimizzat li inkludiet lopinavir flimkien ma' ritonavir f'zewġ terzi tal-pazjenti.

L-istadju inizjali ta' sejbien tad-doża kien jinkludi evalwazzjoni farmakokinetika intensiva. L-għażla tad-doża kienet ibbażata fuq il-kisba ta' esponiment ta' raltegravir fil-plażma u konċentrazzjoni minima simili għal dawk li jidhru fl-adulti, u sigurtà fuq perjodu qasir aċċettabbli. Wara l-għażla tad-doża, kienu rreġistrati pazjenti addizzjonali għall-evalwazzjoni tas-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja fuq perjodu fit-tul. Mill-126 pazjent, 96 irċevew id-doża rakkomandata ta' raltegravir (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 6

Karatteristiċi fil-Linja Bażi u Riżultati tal-Effikaċja fil-Ġimghat 24 u 48 minn IMPAACT P1066 (2 sa 18-il sena)

Parametru	Popolazzjoni bid-doża finali	
	N=96	
Karatteristiċi demografiċi		
Età (snin), medjan [medda]	13 [2 – 18]	
Sess Maskili	49%	
Razza		
Kawkasi	34%	
Suwed	59%	
Karatteristiċi fil-Linja Bażi		
HIV-1 RNA fil-plażma (log ₁₀ kopji/mL), medja [medda]	4.3 [2.7 - 6]	
Għadd ta' ċelloli CD4 (ċelloli/mm ³), medjan [medda]	481 [0 – 2361]	
Perċentwali ta' CD4, medjan [medda]	23.3% [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100,000 kopja/mL	8%	
CDC HIV kategorija B jew C	59%	
Użu preċedenti ta' ART skont il-Klassi		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Rispons	Ġimgha 24	Ġimgha 48
Kisbu tnaqqis ta' ≥1 log ₁₀ HIV RNA mil-linja bażi jew <400 kopja/mL	72%	79%
Kisbu HIV RNA ta' <50 kopja/mL	54%	57%
Żieda medja fl-għadd ta' ċelloli CD4 (%) mil-linja bażi	119 ċellula/mm ³ (3.8%)	156 ċellula/mm ³ (4.6%)

*Tliet pazjenti ma komplewx minħabba nuqqas ta' konformità.

†Erba' pazjenti ma komplewx minħabba nuqqas ta' konformità.

Tfal żgħar u trabi ta' 4 ġimghat jew inqas minn sentejn

IMPAACT P1066 irregistra fih ukoll tfal żgħar u trabi ta' inqas minn sentejn infettati bl-HIV li qabel kienu rċewew terapija antiretrovirali jew bħala profilassi għall-prevenzjoni ta' trasmissjoni mill-omm għall-wild (PMTCT) u/jew bħala terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV. Raltegravir ingħata bħala granuli għal formolazzjoni ta' sospensjoni orali mingħajr ma tqies l-ikel f'kombinazzjoni ma' skeda ta' sfond ottimizata.

Tabella 7

Karatteristiċi tal-Linja Bażi u Riżultati tal-Effikaċja fil-Ġimghat 24 u 48 minn IMPAACT P1066 (4 ġimghat għal inqas minn sentejn)

Parametru	N=26	
Demografiċi		
Età (ġimghat), medjan [medda]	28 [4 -100]	
Sess Maskili	65%	
Razza		
Kawkasjana	8%	
Sewda	85%	
Karatteristiċi tal-Linja Bażi		
Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ kopji/mL), medja [medda]	5.7 [3.1 - 7]	
Għadd taċ-ċelloli CD4 (ċelloli/mm ³), medjan [medda]	1,400 [131 -3,648]	
CD4 perċentwal, medjan [medda]	18.6% [3.3 – 39.3]	
HIV-1 RNA >100,000 kopja/mL	69%	
CDC HIV kategorija B jew Ċ	23%	
ART Preċedenti Uża skont il-Klassi		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Rispons		
Miksub tnaqqis ≥1 log ₁₀ HIV RNA mil-linja bażi jew <400 kopja/mL	Ġimgha 24	Ġimgha 48
	91%	85%
Miksuba HIV RNA <50 kopja/mL	43%	53%
Żieda fl-għadd taċ-ċelloli CD4 medju (%) mil-linja bażi	500 ċellola/mm ³ (7.5%)	492 ċellola/mm ³ (7.8%)
Indeboliment viroloġiku		
	Ġimgha 24	Ġimgha 48
Li ma weġibx	0	0
B'rikaduta	0	4
Numru b'ġenotip disponibbli*	0	2

*Pazjenti wieħed kellu mutazzjoni fil-pożizzjoni 155.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Kif muri f'voluntiera b'saħħithom li ngħataw dozi orali singoli ta' raltegravir fuq stonku vojta, raltegravir jiġi assorbit malajr b't_{max} ta' madwar 3 sigħat wara d-doża. L-AUC u s-C_{max} ta' raltegravir jiżiedu proporzjonalment fuq il-firxa tad-doża ta' 100 mg sa 1600 mg. Is-C_{12 hr} ta' raltegravir tiżdied proporzjonalment fuq il-firxa tad-doża 100 mg sa 800 mg u tiżdied xi ffit anqas mid-doża proporzjonalment fuq il-firxa tad-doża 100 mg sa 1600 mg. Il-proporzjonalità tad-doża ma gietx stabbilita fil-pazjenti.

B'doża ta' darbtejn kuljum, l-istat farmakokinetiku fiss jinkiseb malajr, fi żmien madwar l-ewwel jumejn tat-teħid tad-doża. Hemm minn ffit sa l-ebda akkumulazzjoni fl-AUC jew fis-C_{max} u evidenza ta' ffit akkumulazzjoni fis-C_{12 hr}. Il-bijodisponibilità assoluta ta' raltegravir ma gietx stabbilita.

Raltegravir jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta. Raltegravir ġie mogħti mingħajr konsiderazzjoni għall-ikel fl-istudji pivotali dwar is-sigurtà u l-effikaċja fuq pazjenti pożittivi għall-HIV. L-għoti ta' diversi dozi ta' raltegravir wara ikla li kien fiha kontenut moderat ta' xaħam ma affettwax l-AUC ta' raltegravir fi grad klinikament sinifikanti, b'żieda ta' 13% meta mqabbel mas-sawm. Il-C_{12 hr} ta' raltegravir kienet 66% oġhla u l-C_{max} kienet 5% oġhla wara ikla b'kontenut moderat ta' xaħam meta mqabbel mas-sawm. L-għoti ta' raltegravir wara ikla b'kontenut għoli ta' xaħam zied l-AUC u l-C_{max} b'madwar darbtejn u zied il-C_{12 hr} b'4.1 darbiet. L-għoti ta' raltegravir wara ikla b'kontenut baxx ta' xaħam naqqas l-AUC u l-C_{max} b'46% u 52%, rispettivament; il-C_{12 hr} baqa'

prattikament mhux mibdul. L-ikel jidher li jżid il-varjabilità farmakokinetika meta mqabbel mas-sawm.

B'mod ġenerali, kienet osservata varjabilità konsiderevoli fil-farmakokinetiċi ta' raltegravir. Għall- $C_{12\text{ hr}}$ osservat f' BENCHMRK 1 u 2, il-koeffiċjent tal-varjazzjoni (CV) għall-varjabilità bejn persuna u oħra = 212% u CV għall-varjabilità fl-istess persuna = 122%. Is-sorsi tal-varjabilità jistgħu jinkludu differenzi fl-ġhotti fl-istess hin mal-ikel u mediċini konkomitanti.

Distribuzzjoni

Raltegravir huwa madwar 83% marbut mal-proteina fil-plażma fuq firxa ta' koncentrazzjoni ta' 2 sa 10 μM .

Raltegravir malajr għadda mis-sekonda fil-firien, iżda ma ppenetrax il-moħħ b'xi ammonti sinifikanti.

F'żewġ studji ta' pazjenti infettati bl-HIV-1 li rċievew 400 mg raltegravir darbtejn kuljum, raltegravir instab faċilment fil-fluwidu tal-moħħ u tas-sinsla. Fl-ewwel studju (n=18), il-koncentrazzjoni medjana fil-fluwidu tal-moħħ u s-sinsla kienet ta' 5.8% (medda minn 1 sa 53.5%) tal-koncentrazzjoni korrispondenti fil-plażma. Fit-tieni studju (n=16), il-koncentrazzjoni medjana fil-fluwidu tal-moħħ u s-sinsla kienet ta' 3% (medda minn 1 sa 61%) tal-koncentrazzjoni korrispondenti fil-plażma. Dawn il-proporzjonijiet medjana huma madwar 3 sa 6 darbiet aktar baxxi mill-proporzjon hieles ta' raltegravir fil-plażma.

Bijotrasformazzjoni u eskrezzjoni

Il-half-life terminali apparenti huwa ta' madwar 9 sigħat, b'half-life ta' α -phase iqsar (~1 siegħa) li tammonta għal hafna mill-AUC. Wara l-ġhotti ta' doża orali ta' raltegravir radjutikkettat, madwar 51 sa 32% tad-doża giet eliminata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Fl-ippurgar, kien hemm biss raltegravir, li l-parti l-kbira minnu x'aktarx li tiġi minn idroliżi ta' raltegravir-glucuronide merfi fil-bajl kif osservat fi speċijiet ta' qabel l-użu kliniku. Żewġ komponenti, jiġifieri raltegravir u raltegravir-glucuronide, instabu fl-awrina u kkontribwixxew għal madwar 9 u 23% tad-doża, rispettivament. L-entità maġġura li kienet qed tiċċirkola kienet raltegravir u din irrappreżentat madwar 70% tar-radjuattività totali; ir-radjuattività li baqgħet fil-plażma kienet irrappreżentata minn raltegravir-glucuronide. Studji b'inibituri kimiċi iżoformi-selettivi u cDNA-expressed UDP-glucuronosyltransferases (UGT) juru li UGT1A1 hija l-enzima ewlenija responsabbli għal formazzjoni ta' raltegravir-glucuronide. B'hekk, id-dejta tindika li l-mekkaniżmu ta' eliminazzjoni maġġur ta' raltegravir fil-bnedmin huwa glukuronidazzjoni medjata minn UGT1A1.

Polymorfizmu UGT1A1

Fi tqabbil ta' 30 suġġett b'genotip *28/*28 ma' 27 suġġett b'genotip ta' tip selvaġġ, il-proporzjon tal-medja ġeometrika (90% CI) ta' AUC kien 1.41 (0.96, 2.09) u l-proporzjon tal-medja ġeometrika ta' $C_{12\text{ hr}}$ kien 1.91 (1.43, 2.55). Aġġustament fid-doża mhuwiex meqjus neċessarju f'suġġetti b'attività UGT1A1 innaqqs minhabba polymorfizmu ġenetiku.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Fuq il-baži ta' studju għat-tqabbil tal-formulazzjoni fuq voluntiera adulti b'saħħithom, il-pillola li tomgħodha u l-granuli għal sospensjoni orali għandhom bijodisponibbiltà orali akbar meta mqabbla mal-pillola ta' 400 mg. F'dan l-istudju, l-ġhotti tal-pillola li tomgħodha ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham wassal għal tnaqqis medju ta' 6% fl-AUC, tnaqqis ta' 62% fis- C_{max} , u zieda ta' 188% fis- $C_{12\text{ hr}}$ meta mqabbel mal-ġhotti fuq stonku vojta. L-ġhotti tal-pillola li tomgħodha ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham ma jaffettwax il-farmakokinetiċi ta' raltegravir b'mod klinikament sinifikanti u l-pillola li tomgħodha tista' tingħata mingħajr konsiderazzjoni għall-ikel. L-effett tal-ikel fuq il-granuli għal formulazzjoni ta' sospensjoni orali ma giex studjat.

Tabella 8 turi l-parametri farmakokinetiċi fil-pillola ta' 400 mg, il-pillola li tomghodha, u l-granuli għal sospensjoni orali, skont il-piż tal-ġisem.

Tabella 8: Parametri Farmakokinetiċi ta' Raltegravir IMPAACT P1066 Wara l-Għoti tad-Dożi f'Sezzjoni 4.2

Piż tal-ġisem	Formulazzjoni	Doża	N*	Medja ġeometrika (%CV†) AUC _{0-12hr} (µM•sighat)	Medja ġeometrika (%CV†) C _{12hr} (nM)
≥ 25 kg	Pillola miksija b'rita	400 mg darbtejn kuljum	18	14.1 (121%)	233 (157%)
≥ 25 kg	Pillola li tomghodha	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ara t-tabelli tad-dożaġġ għall-pillola li tomghodha	9	22.1 (36%)	113 (80%)
11 sa inqas minn 25 kg	Pillola li tomghodha	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ara t-tabelli tad-dożaġġ għall-pillola li tomghodha	13	18.6 (68%)	82 (123%)
3 sa inqas minn 20 kg	Sospensjoni orali	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ara t-tabelli tad-dożaġġ għall-pillola li tomghodha	19	24.5 (43%)	113 (69%)

*Numru ta' pazjenti b'riżultati ta' farmakokinetika (PK) intensiva fid-doża finali rakkomandata.
†Koeffiċjent ġeometriku tal-varjazzjoni.

Trabi tat-twelid esposti għall-HIV-1

IMPAACT P1110 huwa prova ta' Fazi 1 biex tevalwa l-sigurtà u l-farmakokinetiċi ta' raltegravir granuli għal sospensjoni (GFS) b'kura standard PMTCT fi trabi tat-twelid esposti għall-HIV-1 ta' terminu shiħ. Koorti 1 (N=16,10 esposti u 6 mhux esposti għal raltegravir fl-utru) irċiew 2 doži waħidhom ta' raltegravir GFS (fi żmien 48 siegħa mit-twelid u 7 - 10 ijiem wara t-twelid); Koorti 2 (N=26, kollha mhux esposti għal raltegravir fl-utru) irċiew raltegravir GFS għal 6 ġimghat: 1.5 mg/kg darba kuljum li beda fi żmien 48 siegħa mit-twelid sa Ġimgha 1; 3 mg/kg darbtejn kuljum f'Ġimghat 2 sa 4; u 6 mg/kg darbtejn kuljum Ġimghat 5 sa 6.

Tabella 9 turi l-parametri farmakokinetiċi għat-trabi tat-twelid f'Koorti 2 mat-twelid u f'età ta' ġimagħtejn. L-eliminazzjoni ta' raltegravir *in vivo* fil-bniedem hija primarjament permezz tal-passaġġ ta' glukuronidazzjoni medjata minn UGT1A1. L-attività katalitika ta' UGT1A1 hija negligibbli fit-twelid u timmatura wara t-twelid. Id-doża rakkomandata għal trabi tat-twelid ta' età ta' inqas minn 4 ġimghat tikkunsidra l-attività ta' UGT1A1 li tiżdied malajr u t-nehħija tal-medicina mit-twelid sa età ta' 4 ġimghat.

Tabella 9: Parametri Farmakokinetiċi ta' Raltegravir IMPAACT P1110 Wara Dożaġ tal-Granuli għal Sospensjoni Bbażat fuq l-Età u l-Piż

Età (siġhat/jiem) mal-Kampjunar PK	Doża (Ara Tabella 2)	N*	Medja Ġeometrika (%CV [†]) AUC (mg*hr/L)	Medja Ġeometrika (% CV [†]) C _{trough} (ng/mL)
Twelid – 48 siegħa	1.5 mg/kg darba kuljum	25	38.2 (38.4%) [‡]	947.9 (64.2%) [‡]
15 sa 18-il jum	3.0 mg/kg darbtejn kuljum	23	14.3 (43.3%) [§]	558 (83.7%) [§]

*Numru ta' pazjenti b'riżultati farmakokinetiċi (PK) intensivi bid-doża rakkomandata finali.
[†]Koeffiċjent ġeometriku tal-varjazzjoni.
[‡]AUC_{0-24hr} (N = 24); C_{24hr}
[§]AUC_{0-12hr}; C_{12hr}

Anzjani

Ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti tal-età fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir f' suġġetti b' saħħithom u f' pazjenti b' infezzjoni tal-HIV-1, fuq il-medda ta' etajiet studjata (19 sa 84 sena, bi ffit individwi li kellhom aktar minn 65 sena).

Sess, razza u BMI

Ma kien hemm ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti minhabba s-sess, razza jew indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) fl-adulti.

Indeboliment tal-kliewi

L-eliminazzjoni mill-kliewi ta' prodott mediċinali mhux mibdul hija mogħdija ta' eliminazzjoni minuri. Fl-adulti, ma kien hemm l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn pazjenti b' indeboliment tal-kliewi serju u suġġetti f' saħħithom (ara sezzjoni 4.2). Minhabba li l-punt kemm raltegravir jista' jkun dijalizzabbli m' huwix magħruf, dożaġġ qabel sessjoni ta' dijalizi għandu jiġi evitat.

Indeboliment epatiku

Raltegravir huwa eliminat primarjament fil-fwied. Fl-adulti, ma kien hemm l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn pazjenti b' indeboliment epatiku serju u suġġetti f' saħħithom. L-effett ta' indeboliment epatiku serju fuq il-farmakokinetiċi ta' raltegravir ma ġiex studjat (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Saru studji tossikoloġiċi li mhumix kliniċi inkluż studji konvenzjonali tal-farmakoloġija tas-sigurtà, tossiċità ta' doża ripetuta, ġenotossiċità, tossiċità tal-iżvilupp, u effett tossiku fuq iż-żgħażaġh, b' raltegravir fuq ġrieden, firien, klieb u fniek. Effetti fuq livelli ta' espożizzjoni li huma ferm f' eċċess tal-livelli ta' espożizzjoni kliniċi ma jindikaw ebda periklu speċjali għall-bniedem.

Mutaġeniċità

L-ebda evidenza ta' mutaġeniċità jew ġenotossiċità ma ġiet osservata f' testijiet (Ames) ta' mutaġenesi mikrobjali *in vitro*, assaġġi alkaline elution *in vitro* għat-tkissir tad-DNA u studji ta' aberrazzjoni tal-kromożoni *in vitro* u *in vivo*.

Karċinoġeniċità

Studju dwar il-karċinoġeniċità ta' raltegravir fil-ġrieden ma wera ebda potenzjal karċinoġeniku. Fl-oghla livelli tad-doża, 400 mg/kg/kuljum fin-nisa u 250 mg/kg/kuljum fl-irġiel, l-esponiment sistemiku kien simili għal dak fid-doża klinika ta' 400 mg darbtejn kuljum. Fil-firien, ġew identifikati

tumuri (karċinoma taċ-ċelloli skwamużi) tal-immieher/nasofaringi fi 300 u 600 mg/kg/kuljum fin-nisa u fi 300 mg/kg/kuljum fl-irġiel. Din in-neoplasija tista' tirriżulta minn depożizzjoni lokali u/jew aspriazzjoni ta' medicina fuq il-mukoża tal-immieher/nasofaringite matul dożaġġ gavagali orali u irritazzjoni u infjammazzjoni kronika sussegwenti; huwa probabbli li hija ta' relevanza limitata għall-użu kliniku maħsub. Fin-NOAEL, l-esponiment sistemiku kien simili għal dak fid-doża klinika ta' 400 mg darbtejn kuljum. Studji tal-ġenotossicità standard sabiex jiġu evalwati l-mutaġenicità u l-klastoġenicità kienu negattivi.

Effett tossiku fuq l-iżvilupp

Raltegravir ma kienx teratoġeniku fl-istudji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-firien u l-fniek. Żieda żgħira fl-inċidenza ta' kustilji supernumerarji, varjant fil-proċess ta' żvilupp normali, kienet osservata f'feti ta' firien nisa esposti għal raltegravir f'madwar 4.4 drabi l-espożizzjoni umana f'400 mg darbtejn kuljum fuq il-baži ta' $AUC_{0-24 \text{ hr}}$. L-ebda effett fuq l-iżvilupp ma deher fi 3.4 drabi l-espożizzjoni umana b'400 mg darbtejn kuljum fuq il-baži tal- $AUC_{0-24 \text{ hr}}$. Riżultati simili ma kinux osservati fil-fniek.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

- Hydroxypropyl cellulose
- Sucralose
- Mannitol (E 421)
- Monoammonium glycyrrhizinate
- Sorbitol (E 420)
- Fructose
- Banana flavour
- Sucrose
- Crospovidone, TypeA
- Magnesium stearate
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Ammonium hydroxide
- Medium chain triglycerides
- Oleic acid
- Microcrystalline cellulose
- Carmellose sodium

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin wara li jinfetaħ il-qartas.

Wara r-rikostituzzjoni: 30 minuta meta maħżun f'temperatura ta' 30° C jew inqas.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Qratas PET/aluminium/LLDPE

Kartuna waħda fiha 60 qartas, żewġ siringi tad-dożaġġ orali ta' 1 mL, tnejn ta' 3 mL u tnejn ta' 10 mL u 2 tazez tar-rikostituzzjoni.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Kull qartas ta' użu ta' darba fih 100 mg ta' raltegravir li għandu jiġi sospiż f'10 mL ta' ilma, u dan jagħti konċentrazzjoni finali ta' 10 mg għal kull mL.

Waral-għoti tal-volum meħtieġ, is-sospensjoni li tibqa' fit-tazza tar-rikostituzzjoni ma tistax terġa' tintuża u għandha tintrema.

Il-ġenituri u/jew il-persuni li jindukraw għandhom jingħataw iSTRUZZJONIJET biex jaqraw il-ktejjeb tal-istruzzjonijiet għall-użu qabel jipprepraw u jagħtu ISENTRESS granuli għal sospensjoni orali lil pazjenti pedjatriċi.

Id-doża għandha tingħata oralment fi żmien 30 minuta mir-rikostituzzjoni

Id-dettalji shah dwar il-preparazzjoni u l-għoti tas-sospensjoni jistgħu jinstabu fil-ktejjeb iSTRUZZJONIJET għall-użu li huwa inkluż fil-kartuna..

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/005

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Diċembru 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Mejju 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna għall-pilloli miksijin b'rita ta' 400 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 400 mg pilloli miksijin b'rita
raltegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 400 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita
Pakkett multiplu: 180 (3 fliexken ta' 60) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Dan il-prodott ma jistax jiġi skambjat ma' qawwiet jew ma' formulazzjonijiet ohra ta' Isentress mingħajr ma l-ewwel tkellem lil tabib, spiżjar/a jew infermier/a.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 pillola miksija b'rita (3 fliexken ta' 60)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ISENTRESS 400 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Flixkun għal ISENTRESS 400 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 400 mg pilloli miksijin b'rita
raltegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 400 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Dan il-prodott ma jistax jiġi skambjat ma' qawwiet jew ma' formulazzjonijiet oħra ta' Isentress mingħajr ma l-ewwel tkellem lil tabib, spiżjar/a jew infermier/a.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna għall-pilloli miksijin b'rita ta' 600 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 600 mg pilloli miksijin pilloli
raltegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 600 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita
Pakkett multiplu: 180 (3 fliexken ta' 60) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali
Żewġ pilloli darba kuljum

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Dan il-prodott ma jistax jiġi skambjat ma' qawwiet jew ma' formulazzjonijiet oħra ta' Isentress mingħajr ma l-ewwel tkellem lil tabib, spiżjar/a jew infermier/a.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 pillola miksija b'rita (3 fliexken ta' 60)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ISENTRESS 600 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Flixkun għal ISENTRESS 600 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 600 mg pilloli miksijin b'rita
raltegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 600 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksijin bir-rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali
Żewġ pilloli darba kuljum

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Dan il-prodott ma jistax jiġi skambjat ma' qawwiet jew ma' formulazzjonijiet oħra ta' Isentress mingħajr ma l-ewwel tkellem lil tabib, spiżjar/a jew infermier/a.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna għall-pilloli li tomghodhom ta' 100 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 100 mg pilloli li tomghodhom
raltegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 100 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih fructose, sorbitol, sucrose u aspartame. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola li tomghodhom

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Dan il-prodott ma jistax jiġi skambjat ma' qawwiet jew ma' formulazzjonijiet ohra ta' Isentress mingħajr ma l-ewwel tkellem lil tabib, spiżjar/a jew infermier/a.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ISENTRESS 100 mg pilloli li tomgħodhom

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

ISENTRESS 100 mg – tikkettar tal-flixxun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 100 mg pilloli li tomgħodhom
raltegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 100 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih fructose, E 420, sucrose u E 951. **Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.**

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola li tomgħodhom

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Dan il-prodott ma jistax jiġi skambjat ma' qawwiet jew ma' formulazzjonijiet oħra ta' Isentress mingħajr ma l-ewwel tkellem lil tabib, spiżjar/a jew infermier/a.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna għall-pilloli li tomghodhom ta' 25 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 25 mg pilloli li tomghodhom
raltegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 25 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih fructose, sorbitol, sucrose u aspartame. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola li tomghodhom

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Dan il-prodott ma jistax jiġi skambjat ma' qawwiet jew ma' formulazzjonijiet oħra ta' Isentress mingħajr ma l-ewwel tkellem lil tabib, spiżjar/a jew infermier/a.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ISENTRESS 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

ISENTRESS 25 mg – tikkettar tal-flixxun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 25 mg pilloli li tomgħodhom
raltegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 25 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih fructose, E 420, sucrose u E 951. **Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.**

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola li tomgħodhom

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Dan il-prodott ma jistax jiġi skambjat ma' qawwiet jew ma' formulazzjonijiet oħra ta' Isentress mingħajr ma l-ewwel tkellem lil tabib, spiżjar/a jew infermier/a.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna għal ISENTRESS 100 mg granuli għal sospensjoni orali

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 100 mg granuli għal sospensjoni orali
raltegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 100 mg ta' raltegravir (bħala potassju). Wara rikostituzzjoni, is-suspensjoni orali għandha konċentrazzjoni ta' 10 mg għal kull mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih fructose, sorbitol u sucrose. **Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.**

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 qartas, żewġ siringi tad-dożaġġ orali ta' 1 mL, tnejn ta' 3 mL u tnejn ta' 10 mL u 2 tazez tar-rikostituzzjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif u l-ktejjeb qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Dan il-prodott ma jistax jiġi skambjat ma' qawwiet jew ma' formulazzjonijiet ohra ta' Isentress mingħajr ma l-ewwel tkellem lil tabib, spiżjar/a jew infermier/a.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/436/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ISENTRESS 100 mg granuli għal sospensjoni orali

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Qartas ta' doża waħda għal ISENTRESS 100 mg granuli għal sospensjoni orali – qartas tal-fojl

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ISENTRESS 100 mg granuli
Raltegravir
Użu orali

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Isentress 400 mg pilloli miksijin b'rita raltegravir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

Jekk inti l-ġenitur ta' tifel/tifla li qed jieħdu Isentress, jekk jogħġbok aqra sew din l-informazzjoni flimkien ma' ibnek/bintek.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Isentress u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Isentress
3. Kif għandek tieħu Isentress
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Isentress
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Isentress u għalxiex jintuża

X'inhu Isentress

Isentress fih is-sustanza attiva raltegravir. Isentress huwa medicina antivirali li taħdem kontra l-Virus ta' Immunodeficienza Umana (HIV). Dan huwa l-virus li jikkawża l-Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

Kif jaħdem Isentress

Il-virus tal-HIV jipproduci enzima msejha integrase tal-HIV. Din tgħin lill-virus jimmultiplika fiċ-ċelloli f'għismek. Isentress iwaqqaf lil din l-enzima milli taħdem. Meta użat ma' medicini oħrajn, Isentress jista' jnaqqas l-ammont ta' HIV f'demmek (dan huwa msejjaħ it-"tagħbija virali" tiegħek) u jżid l-għadd ta' ċelloli CD4 (T) (tip ta' ċelloli tad-demmm bojod li għandhom rwol importanti fiż-żamma ta' sistema immunitarja b'saħħitha fil-ġlieda kontra infezzjoni). It-tnaqqis tal-ammont ta' HIV fid-demmm jista' jtejjeb il-funzjoni tas-sistema immunitarja tiegħek. Dan ifisser li għismek jista' jiggieled infezzjoni aħjar.

Meta għandu jintuża Isentress

ISENTRESS jintuża għat-trattament ta' dawk li huma infettati bl-HIV. It-tabib tiegħek ippreskriva Isentress sabiex jgħinek tikkontrolla l-infezzjoni tal-HIV tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Isentress

Tihux ISENTRESS

- Jekk inti allergiku għal raltegravir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Isentress.

Ftakar li Isentress mhuwiex kura għal infezzjoni tal-HIV. Dan ifisser li jista' jkun li tkompli tiegħu infezzjonijiet jew mard iehor assoċjat mal-HIV. Għandek tibqa' tara lit-tabib tiegħek regolarment waqt li tkun qed tiegħu din il-mediċina.

Problemi ta' saħħa mentali

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek storja ta' dipressjoni jew mard psikjatriku. Dipressjoni, inkluż ħsibijiet u komportament ta' suwiċidju, ġew irrappurtati f'xi pazjenti li kienu qed jiehdu din il-mediċina, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja ta' dipressjoni jew mard psikjatriku fil-passat.

Problemi fl-għadam

Xi pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejha osteonekrosi (mewt tat-tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demem lill-għadma). It-tul ta' terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, tnaqqis sever tal-attività tas-sistema immuni, indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi whud mill-ħafna fatturi ta' riskju sabiex tiġi żviluppata din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija fil-ġogi, uġiġh fil-ġogi (speċjalment tal-ġenb, tal-irkoppa u tal-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Problemi fil-fwied

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk kellek problemi bil-fwied qabel, fosthom epatite B jew Ċ. It-tabib tiegħek jista' jevalwa l-gravità tal-mard tal-fwied tiegħek qabel jiddeċiedi jekk tistax tiegħu din il-mediċina.

Infezzjonijiet

Avża lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, bħal deni, u/jew thossok ma tiflaħx. F'xi pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avvanzata u bi storja ta' infezzjoni opportunistika, jistgħu jsehħu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti fit hin wara li jkun inbeda trattament kontra l-HIV. Huwa mifhum li dawn is-sintomi huma dovuti għal titjib fir-rispons tal-immunità tal-ġisem, u dan jippermetti lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvj.

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssehħ meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jsehħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsehħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpatazzjonijiet, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

Problemi fil-muskoli

Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tesperjenza uġiġh muskolari, tenerezza jew dgħufija bla raġuni meta tkun qed tiegħu din il-mediċina.

Problemi fil-ġilda

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa raxx. Reazzjonijiet qawwija u ta' periklu għall-ħajja fil-ġilda u reazzjonijiet allergiċi ġew irrappurtati f'xi pazjenti li kienu qed jiehdu din il-mediċina.

Mediċini oħra u Isentress

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra kemm bir-riċetta kif ukoll mingħajrha.

Isentress jista' jinteraġixxi ma' mediċini oħra.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu:

- antaċidi (aġent li jikkumbatti jew jinnewtralizza l-aċidu fl-istonku biex iserrah l-indiġestjoni jew il-ħruq ta' stonku). Mhuwiex rakkomandat li tieħu ISENTRESS ma' ċerti antaċidi (dawk li fihom l-aluminju u/jew il-manjeżju). Kellem lit-tabib tiegħek dwar antaċidi oħrajn li tista' tieħu.
- imluħa tal-ħadid (biex jittrattaw u jipprevjenu defiċjenza tal-ħadid jew anemija). Għandek tistenna tal-inqas saġhtejn bejn it-teħid ta' mluħa tal-ħadid u t-teħid ta' Isentress, peress li dawn il-medicini jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Isentress.
- rifampicin (medicina użata biex jiġu ttrattati xi infezzjonijiet bħat-tuberkulożi) minħabba li dan jista' jnaqqas il-livelli tiegħek ta' Isentress. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jzidlek id-doża ta' Isentress jekk inti tkun qed tieħu rifampicin.

Isentress ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

- It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider.
- Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Jekk inti tqila jew qed tredda', itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek qabel tieħu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq, thaddem magni jew tirkeb rota jekk thossok stordut wara li tieħu din il-medicina.

Isentress fih lactose

Din il-medicina fiha lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Isentress fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu ISENTRESS

Dejjem hu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew infermier tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib, l-ispizjar jew infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju. Isentress għandu jintuża f'kombinazzjoni ma' medicini oħra għall-HIV.

Kemm għandek tieħu

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' Isentress hija pillola 1 (400 mg) mill-ħalq darbtejn kuljum.

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Id-doża rakkomandata ta' Isentress hija 400 mg mill-ħalq, darbtejn kuljum għall-adolexxenti u tfal li jiżnu mill-anqas 25 kg.

Tomgħodx, tfarrakx u taqsamx il-pilloli minħabba li dan jista' jibdel il-livell tal-medicina f'gismek. Din il-medicina tista' tittiehed flimkien mal-ikel u x-xorb jew mingħajrhom.

Isentress huwa disponibbli wkoll f'pillola ta' 600 mg, f'pillola li tomgħodha u fi granuli għal sospensjoni orali. Taqlibx bejn il-pillola ta' 400 mg, il-pillola ta' 600 mg, il-pillola li tintmaghad jew il-granuli għal sospensjoni orali mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib, spizjar jew infermier tiegħek.

Jekk tiehu Isentress aktar milli suppost

Tihux aktar pilloli milli jgħidlek it-tabib. Jekk tiehu wisq pilloli, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Isentress

- Jekk tinsa tiehu doża, hudha malli tiftakar teħodha.
- Madankollu, jekk ikun wasal il-ħin għad-doża li jmiss tiegħek, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu u mur lura għall-iskeda regolari tiegħek.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Isentress

Huwa importanti li tiehu Isentress eżattament kif jgħidlek it-tabib tiegħek. Tibdilx id-doża jew tiqafx tiehu l-medicina mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Tiqafx tiehdu għaliex:

- Huwa importanti ferm li tiehu l-medicini kollha tiegħek kontra l-HIV kif jgħidlek it-tabib u fil-ħinijiet ix-xierqa tal-ġurnata. Dan jista' jgħin lill-medicini tiegħek jaħdmu aħjar. Ibaxxi wkoll iċ-ċans li l-medicini tiegħek ma jibqgħux effettivi kontra l-HIV (imsejjaħ ukoll "reżistenza għall-medicina").
- Meta l-provvista ta' Isentress tiegħek tkun waslet biex tispicċa, gib aktar mingħand it-tabib jew l-ispizjerja tiegħek. Dan minħabba li huwa importanti hafna li ma tispicċax mingħajr medicina, anki għal perjodu ta' żmien qasir. Jekk ma tihux il-medicina għal perjodu ta' żmien qasir, l-ammont ta' virus f'demmek jista' jiżdied. Dan jista' jfisser li l-virus tal-HIV jibda jiżviluppa reżistenza għal Isentress u b'hekk isir iktar diffiċli biex jiġi ttrattat.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji – dawn mhumiex komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
Kellem tabib immedjatament jekk tinnota xi haġa minn dawn li ġejjin:

- infezzjonijiet tal-erpete, inkluż hruq ta' Sant'Antnin
- anemija, inkluż minħabba livelli baxxi ta' haġid
- sinjali u sintomi ta' infezzjoni jew infjammazzjoni
- disturb mentali
- intenzjoni jew attentat ta' suwiċidju
- infjammazzjoni fl-istonku
- infjammazzjoni fil-fwied
- insuffiċjenza tal-fwied
- raxx allergiku
- ċerti tipi ta' problemi fil-kliewi
- ingestjoni tal-medicina fi kwantitajiet akbar milli rakkomandat

Kellem tabib immedjatament, jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

Komuni: dawn li ġejjin jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- tnaqqis fl-aptit
- problemi biex torqod; ħolm abnormali; ħmar il-lejl, komportament mhux normali; sentimenti ta' diqa kbira u li m'inti tajjeb għal xejn
- sturdament; uġiġħ ta' ras
- tħoss rasek iddur bik

- nefha; uġiġh addominali; dijarea, gass eċċessiv fl-istonku jew fl-imsaren; thossok ma tiflaħx; rimettar; indigestjoni; tifwiq
- ċerti tipi ta' raxx (aktar spiss meta użat flimkien ma' darunavir);
- għeja kbira, għeja jew dgħufija mhux normali; deni
- riżultati aktar għolja fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm dwar il-funzjonament tal-fwied; zieda fil-livelli ta' xaħam fid-demmm; zieda fil-livell ta' enzim minn glandoli tas-saliva jew frixa

Mhux komuni: dawn li ġejjin jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- infezzjoni fl-għerq tax-xagħar; influwenza; infezzjoni fil-ġilda minħabba virus; rimettar jew dijarea minħabba sustanza infettiva; infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju; axxess fil-glandoli tal-limfa
- felula
- uġiġh fin-nodi limfatiċi; għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm li jiġġieldu l-infezzjonijiet; glandoli minfuhin fl-għonq, taħt l-id u fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq (groin)
- reazzjoni allergika
- zieda fl-aptit; dijabete; zieda fil-kolesterol u fil-lipidi fid-demmm; livelli għoljin ta' zokkor fid-demmm; għatx eċċessiv; telf qawwi fil-piż; livelli għoljin ta' xaħam (bħal kolesterol u trigliceridi) fid-demmm; disturb fix-xaħam tal-ġisem
- thossok ansjuż; thossok konfuż; burdata depressa; tibdil fil-burdata; attakk ta' paniku
- telf tal-memorja; uġiġh fl-idejn minħabba li n-nervi kkompressaw; disturb fl-attenzjoni; sturdament bi bdil ta' spiss fil-qagħda; tibdil fis-sens tat-togħma; zieda fl-irqad, nuqqas ta' enerġija; tinsa malajr; emigranja; telf tas-sensibilità; tneimm jew thossok debboli f'dirgħajk jew f'riġlejk; ngħas; uġiġh ta' ras minħabba tensjoni; roġħda; irqad mhux ta' kwalità tajba
- disturb fil-vista
- żanzin, tisfir, żarzir jew hsejjes persistenti oħra fil-widnejn;
- palpitazzjonijiet; ritmu tal-qalb bil-mod; il-qalb thabbat aktar milli suppost jew b'mod irregolari
- fwawar tal-menopawsa; pressjoni għolja tad-demmm
- vuċi ħarxa, goffa jew sfurzata; fsada fl-immieher, kongestjoni nasali
- uġiġh addominali fuq in-naħa ta' fuq; diqa fir-rektum; stitikezza; ħalq xott; uġiġh fl-istonku; uġiġh fl-istonku; uġiġh meta tibra'; infjammazzjoni tal-frixa; ulċera jew uġiġh fl-istonku jew fin-naħa ta' fuq tal-imsaren; fsada fl-anus, skumdità fl-istonku; infjammazzjoni tal-ħanek; ilsien aħmar misluħ u minfuħ
- akkumulazzjoni ta' xaħam fil-fwied
- akne, telf jew traqqiq mhux normali tax-xagħar; ħmura tal-ġilda; disturb mhux tas-soltu tax-xaħam fuq il-ġisem, dan jista' jinkludi telf ta' xaħam mis-saqajn, idejn u wiċċ u zieda fix-xaħam taż-żaqq; ħruġ eċċessiv ta' għaraq; għaraq bil-lejl; ħxuna jew ħakk fil-ġilda minħabba li thossha tieklok b'mod ripetut; leżjoni fil-ġilda; ġilda xotta
- uġiġh fil-ġogi; mard bl-uġiġh fil-ġogi; uġiġh fid-dahar; uġiġh fl-għadam/muskolu; tenerezza jew debolezza fil-muskoli; uġiġh fl-għonq; uġiġh fid-dirgħajn jew fir-riġlejn; infjammazzjoni fil-kordi; tnaqqis fl-ammont ta' minerali fl-għadam
- ħaġar renali; tgħaddi l-awrina bil-lejl; ċesta fil-kliewi
- impotenza; tkabbir fis-sider fl-irġiel; sintomi ta' menopawża
- skumdità fis-sider; roġħda; nefha fil-wiċċ; thossok titriegħed; thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali; massa fl-għonq; nefha tal-idejn, l-għekiesi jew is-saqajn; uġiġh
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demmm bojod; tnaqqis fl-għadd ta' plejtlets tad-demmm (tip ta' ċellula li tgħin lid-demmm jgħaqqad); test tad-demmm li juri tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi; livell ta' zokkor fid-demmm għoli; zieda fl-enzimi tal-muskoli fid-demmm; zokkor jinstab fl-awrina; ċelluli tad-demmm ħomor preżenti fl-awrina; zieda fil-piż; zieda fid-daqs tal-qadd; tnaqqis fil-proteina tad-demmm (albumina); zieda fil-ħin li d-demmm jieħu biex jagħqad

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolesxenti

- attività eċċessiva

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellemm lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji

direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Isentress

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Żomm il-flixxun magħluq sewwa, bid-dessikant (aġent ta' tnixxif) sabiex tilqa' mill-umdità. Tiblax id-dessikant.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Isentress

Is-sustanza attiva hi raltegravir. Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' raltegravir (bħala potassium).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, calcium phosphate dibasic anhydrous, hypromellose 2208, poloxamer 407, sodium stearyl fumarate, u magnesium stearate. Barra minn hekk, il-kisja b'rita fiha s-sustanza inattivi li għejjin: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol 3350, talc, red iron oxide u black iron oxide.

Kif jidher Isentress u l-kontenut tal-pakkett

Il-pillola miksija b'rita ta' 400 mg għandha għamla ovali, hija roża u mmarkata b'"227" fuq naħa waħda. Jeżistu żewġ daqsijiet tal-pakkett: pakketti li fihom flixxun b'60 pillola, u pakketti multipli li fihom 3 fliexken, kull wieħed fih 60 pillola. Il-flixxun fih dessikant.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 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 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}><{xahar SSSS}>.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Isentress 600 mg pilloli miksijin b'rita raltegravir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

Jekk inti l-ġenitur ta' tifel/tifla li qed jieħdu Isentress, jekk jogħġbok aqra sew din l-informazzjoni flimkien ma' ibnek/bintek.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Isentress u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Isentress
3. Kif għandek tieħu Isentress
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Isentress
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Isentress u għalxiex jintuża

X'inhu Isentress

Isentress fih is-sustanza attiva raltegravir. Isentress huwa medicina antivirali li taħdem kontra l-Virus ta' Immunodeficienza Umana (HIV). Dan huwa l-virus li jikkawża l-Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

Kif jaħdem Isentress

Il-virus tal-HIV jipproduci enzima msejha integrase tal-HIV. Din tgħin lill-virus jimmultiplika fiċ-ċelloli f'ġismek. Isentress iwaqqaf lil din l-enzima milli taħdem. Meta użat ma' medicini oħrajn, Isentress jista' jnaqqas l-ammont ta' HIV f'demmek (dan huwa msejjaħ it-"tagħbija virali" tiegħek) u jżid l-għadd ta' ċelloli CD4 (T) (tip ta' ċelloli tad-demm bojod li għandhom rwol importanti fiż-żamma ta' sistema immunitarja b'saħħitha fil-ġlieda kontra infezzjoni). It-tnaqqis tal-ammont ta' HIV fid-demm jista' jtejjeb il-funzjoni tas-sistema immunitarja tiegħek. Dan ifisser li ġismek jista' jiggieled infezzjoni aħjar.

Meta għandu jintuża Isentress

Isentress 600 mg pilloli miksija b'rita jintuża għat-trattament ta' persuni adulti u pazjenti pedjatriċi li jiżnu talanqas 40 kg li huma infettati bl-HIV. It-tabib tiegħek ippreskriva Isentress sabiex jgħinek tikkontrolla l-infezzjoni tal-HIV tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Isentress

Tiħux ISENTRESS

- Jekk inti allergiku għal raltegravir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel teħu Isentress.

Ftakar li Isentress mhuwiex kura għal infezzjoni tal-HIV. Dan ifisser li jista' jkun li tkompli tiegħu infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat mal-HIV. Għandek tibqa' tara lit-tabib tiegħek regolarment waqt li tkun qed tiegħu din il-mediċina.

Problemi ta' saħħa mentali

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek storja ta' dipressjoni jew mard psikjatriku. Dipressjoni, inkluż hsibijiet u komportament ta' suwiċidju, ġew irrappurtati f'xi pazjenti li kienu qed jiehdu din il-mediċina, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja ta' dipressjoni jew mard psikjatriku fil-passat.

Problemi fl-għadam

Xi pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejha osteonekrosi (mewt tat-tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demem lill-għadma). It-tul ta' terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, tnaqqis sever tal-attività tas-sistema immuni, indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi whud mill-ħafna fatturi ta' riskju sabiex tiġi żviluppata din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija fil-ġogi, uġiġh fil-ġogi (speċjalment tal-ġenb, tal-irkoppa u tal-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Problemi fil-fwied

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk kellek problemi bil-fwied qabel, fosthom epatite B jew Ċ. It-tabib tiegħek jista' jevalwa l-gravità tal-mard tal-fwied tiegħek qabel jiddeċiedi jekk tistax tiegħu din il-mediċina.

Infezzjonijiet

Avża lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, bħal deni, u/jew thossok ma tiflaħx. F'xi pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avvanzata u bi storja ta' infezzjoni opportunistika, jistgħu jsehħu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti fit hin wara li jkun inbeda trattament kontra l-HIV. Huwa mifhum li dawn is-sintomi huma dovuti għal titjib fir-rispons tal-immunità tal-ġisem, u dan jippermetti lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvj.

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssehħ meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jsehħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsehħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpatazzjonijiet, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

Problemi fil-muskoli

Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tesperjenza uġiġh muskolari, tenerezza jew dgħufija bla raġuni meta tkun qed tiegħu din il-mediċina.

Problemi fil-ġilda

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa raxx. Reazzjonijiet qawwija u ta' periklu għall-ħajja fil-ġilda u reazzjonijiet allergiċi ġew irrappurtati f'xi pazjenti li kienu qed jiehdu din il-mediċina.

Mediċini oħra u Isentress

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra.

Isentress jista' jinteraġixxi ma' mediċini oħra. Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu:

- antaċidi (aġent li jikkumbatti jew jinnewtralizza l-aċidu fl-istonku biex iserrah l-indiġestjoni jew il-ħruq ta' stonku).
- imluħa tal-ħadid (biex jittrattaw u jipprevjenu defiċjenza tal-ħadid jew anemija). Għandek tistenna tal-inqas saġhtejn bejn it-teħid ta' mluħa tal-ħadid u t-teħid ta' Isentress, peress li dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Isentress.
- atazanavir (medikazzjoni antiretrovirali)
- rifampicin (medicina użata biex jiġu tikkura xi infezzjonijiet bħat-tuberkulozi)
- tipranavir/ritonavir (mediċini antiretrovirali)

Żomm lista tal-mediċini kollha tiegħek biex turiha lit-tabib u l-ispizjar tiegħek.

- Tista' titlob lista lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek ta' mediċini li jinteraġixxu ma' Isentress.
- Tibdiex tieħu medicina ġdida mingħajr ma tgħid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek jew hux sigur li tieħu l-Isentress ma' mediċini oħra.

Isentress ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

- Isentress 1,200 mg (żewġ pilloli ta' 600 mg darba kuljum) m'huwiex rakkomandat waqt it-tqala minħabba li ma ġiex studjat f'nisa tqal..
- It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.
- Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Jekk inti tqila jew qed tredda', itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek qabel tieħu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq, thaddem magni jew tirkeb rota jekk thossok stordut wara li tieħu din il-medicina.

Isentress fih lactose

Din il-medicina fiha lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Isentress fih sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu ISENTRESS

Dejjem hu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew infermier tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib, l-ispizjar jew infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju. Isentress għandu jintuza f'kombinazzjoni ma' mediċini oħra għall-HIV.

Kemm għandek tiehu

Adulti, tfal u adolexxenti - li jiżnu mill-inqas 40 kg

Id-doża rakkomandata hija 1,200 mg meħuda bħala żewġ pilloli ta' 600 mg meħudin mill-ħalq darba kuljum

Tomgħodx, tfarrakx u taqsamx il-pilloli minhabba li dan jista' jibdel il-livell tal-medicina f'gismek. Din il-medicina tista' tittiehed flimkien mal-ikel u x-xorb jew mingħajrhom.

Isentress huwa disponibbli wkoll f'pillola ta' 400 mg, f'pillola li tomgħodha u fi granuli għal sospensjoni orali. Taqlibx bejn il-pillola ta' 600 mg, il-pillola ta' 600 mg, il-pillola li tintmagħad jew il-granuli għal sospensjoni orali mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib, spiżjar jew infermier tiegħek.

Jekk tiehu Isentress aktar milli suppost

Tihux aktar pilloli milli jgħidlek it-tabib. Jekk tiehu wisq pilloli, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Isentress

- Jekk tinsa tiehu doża, hudha malli tiftakar teħodha.
- Madankollu, jekk ikun wasal il-ħin għad-doża li jmiss tiegħek, aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu u mur lura għall-iskeda regolari tiegħek.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Isentress

Huwa importanti li tiehu Isentress eżattament kif jgħidlek it-tabib tiegħek. Tibdilx id-doża jew tiqafx tiehu l-medicina mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

Tiqafx tiehdu għaliex:

- Huwa importanti ferm li tiehu l-medicini kollha tiegħek kontra l-HIV kif jgħidlek it-tabib u fil-ħinijiet ix-xierqa tal-ġurnata. Dan jista' jgħin lill-medicini tiegħek jaħdmu aħjar. Ibaxxi wkoll iċ-ċans li l-medicini tiegħek ma jibqgħux effettivi kontra l-HIV (imsejjaħ ukoll "reżistenza għall-medicina").
- Meta l-provvista ta' Isentress tiegħek tkun waslet biex tispicċa, ġib aktar mingħand it-tabib jew l-ispizjerija tiegħek. Dan minhabba li huwa importanti ħafna li ma tispicċax mingħajr medicina, anki għal perjodu ta' żmien qasir. Jekk ma tihux il-medicina għal perjodu ta' żmien qasir, l-ammont ta' virus f'demmek jista' jiżdied. Dan jista' jfisser li l-virus tal-HIV jibda jiżviluppa reżistenza għal Isentress u b'hekk isir iktar diffiċli biex jiġi ttrattat.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji – dawn mhumiex komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

Kellem tabib immedjatament jekk tinnotta xi haġa minn dawn li ġejjin:

- infezzjonijiet tal-erpete, inkluż ħruq ta' Sant'Antnin
- anemija, inkluż minhabba livelli baxxi ta' ħadid
- sinjali u sintomi ta' infezzjoni jew infjammazzjoni
- disturb mentali
- intenzjoni jew attentat ta' suwiċidju
- infjammazzjoni fl-istonku
- infjammazzjoni fil-fwied
- insuffiċjenza tal-fwied

- raxx allergiku
- ċerti tipi ta' problemi fil-kliewi
- ingestjoni tal-medicina fi kwantitajiet akbar milli rakkomandat

Kellem tabib immedjament, jekk tinnotta xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

Komuni: dawn li ġejjin jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- tnaqqis fl-aptit
- problemi biex torqod; holm abnormali; hmar il-lejl, komportament mhux normali; sentimenti ta' diqa kbira u li m'inti tajjeb għal xejn
- sturdament; uġiġh ta' ras
- thoss rasek iddur bik
- nefha; uġiġh addominali; dijarea, gass eċċessiv fl-istonku jew fl-imsaren; thossok ma tiflaħx; rimettar; indigestjoni; tifwiq
- ċerti tipi ta' raxx (aktar spiss meta użat flimkien ma' darunavir);
- għeja kbira, għeja jew dgħufija mhux normali; deni
- riżultati aktar għolja fir-riżultati tat-testijiet tad-demem dwar il-funzjonament tal-fwied; zieda fil-livelli ta' xaħam fid-demem; zieda fil-livell ta' enzim minn glandoli tas-saliva jew frixa

Mhux komuni: dawn li ġejjin jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- infezzjoni fl-għerq tax-xagħar; influwenza; infezzjoni fil-ġilda minhabba virus; rimettar jew dijarea minhabba sustanza infettiva; infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju; axxess fil-glandoli tal-limfa
- felula
- uġiġh fin-nodi limfatiċi; għadd baxx ta' ċellooli bojod tad-demem li jiġġieldu l-infezzjonijiet; glandoli minfuhin fl-għonq, taħt l-id u fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq (groin)
- reazzjoni allergika
- zieda fl-aptit; dijabete; zieda fil-kolesterol u fil-lipidi fid-demem; livelli għoljin ta' zokkor fid-demem; għatx eċċessiv; telf qawwi fil-piż; livelli għoljin ta' xaħam (bħal kolesterol u trigliceridi) fid-demem; disturb fix-xaħam tal-ġisem
- thossok ansjuż; thossok konfuż; burdata depressa; tibdil fil-burdata; attack ta' paniku
- telf tal-memorja; uġiġh fl-idejn minhabba li n-nervi kkompressaw; disturb fl-attenzjoni; sturdament bi bdil ta' spiss fil-qagħda; tibdil fis-sens tat-togħma; zieda fl-irqad, nuqqas ta' enerġija; tinsa malajr; emigranja; telf tas-sensibilità; tnefnim jew thossok debboli f' dirgħajk jew f' riġlejk; ngħas; uġiġh ta' ras minhabba tensjoni; roġħda; irqad mhux ta' kwalità tajba
- disturb fil-vista
- žanzin, tisfir, żarżir jew hsejjes persistenti ohra fil-widnejn;
- palpitazzjonijiet; ritmu tal-qalb bil-mod; il-qalb thabbat aktar milli suppost jew b'mod irregolari
- fwawar tal-menopawsa; pressjoni għolja tad-demem
- vuċi ħarxa, goffa jew sfurzata; fsada fl-immieħer, kongestjoni nasali
- uġiġh addominali fuq in-naħa ta' fuq; diqa fir-rektum; stitikezza; ħalq xott; uġiġh fl-istonku; uġiġh fl-istonku; uġiġh meta tibra'; infjammazzjoni tal-frixa; ulċera jew uġiġh fl-istonku jew fin-naħa ta' fuq tal-imsaren; fsada fl-anus, skumdità fl-istonku; infjammazzjoni tal-ħanek; ilsien aħmar misluħ u minfuh
- akkumulazzjoni ta' xaħam fil-fwied
- akne, telf jew traqqiq mhux normali tax-xagħar; hmura tal-ġilda; disturb mhux tas-soltu tax-xaħam fuq il-ġisem, dan jista' jinkludi telf ta' xaħam mis-saqajn, idejn u wiċċ u zieda fix-xaħam taż-żaqq; ħruġ eċċessiv ta' għaraq; għaraq bil-lejl; ħxuna jew ħakk fil-ġilda minhabba li thossha tieklok b'mod ripetut; leżjoni fil-ġilda; ġilda xotta
- uġiġh fil-gogi; mard bl-uġiġh fil-gogi; uġiġh fid-dahar; uġiġh fl-għadam/muskolu; tenerezza jew debolezza fil-muskoli; uġiġh fl-għonq; uġiġh fid-dirgħajn jew fir-riġlejn; infjammazzjoni fil-kordi; tnaqqis fl-ammont ta' minerali fl-għadam
- ħaġar renali; tgħaddi l-awrina bil-lejl; ċesta fil-kliewi
- impotenza; tkabbir fis-sider fl-irġiel; sintomi ta' menopawża

- skumdità fis-sider; roġhda; nefha fil-wiċċ; thossok titrieghed; thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali; massa fl-ġhonq; nefha tal-idejn, l-ġhekiesi jew is-saqajn; uġiġħ
- tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli tad-demmm bojod; tnaqqis fl-ġhadd ta' plejtlets tad-demmm (tip ta' ċellula li tgħin lid-demmm jġhaqqad); test tad-demmm li juri tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi; livell ta' zokkor fid-demmm ġholi; żieda fl-enzimi tal-muskoli fid-demmm; zokkor jinstab fl-awrina; ċelluli tad-demmm ħomor prezenti fl-awrina; żieda fil-piż; żieda fid-daqs tal-qadd; tnaqqis fil-proteina tad-demmm (albumina); żieda fil-ħin li d-demmm jieħu biex jagħqad

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolexxenti

- attività eċċessiva

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Isentress

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Żomm il-flixkun magħluq sewwa, bid-dessikant (aġent ta' tnixxif) sabiex tilqa' mill-umdità. Tiblax id-dessikant.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Isentress

Is-sustanza attiva hi raltegravir. Kull pillola miksiya b'rita fiha 600 mg ta' raltegravir (bħala potassium).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: microcrystalline cellulose, hypromellose 2910, croscarmellose sodium u magnesium stearate. Barra minn hekk il-kisi b'rita fih l-ingredjenti inattivi li ġejjin: lactose monohydrate, hypromellose 2910, titanium dioxide, triacetin, iron oxide yellow u black iron oxide. Il-pillola jista' jkun fiha wkoll ammont traċċa ta' carnauba wax.

Kif jidher Isentress u l-kontenut tal-pakkett

Il-pillola miksiya b'rita ta' 600 mg għandha għamla ovali, hija safra u mmarkata bil-logo korporattiv ta' MSD b'"242" fuq naħa waħda u mingħajr kitba fuq in-naħa l-oħra.

Hemm disponibbli żewġ daqsijiet ta' pakkett: pakketti li fihom flixkun b'60 pillola, u pakketti multipli li fihom 3 flixken, kull wieħed fih 60 pillola. Il-flixkun fih dessikant.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

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 Α.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.: +36 1 888 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 21 446 5700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
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: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}><{xahar SSSS}>.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Isentress 25 mg pilloli li tomghodhom
Isentress 100 mg pilloli li tomghodhom
raltegravir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

Jekk inti l-ġenitur ta' tifel/tifla li qed jieħdu Isentress, jekk jogħġbok aqra sew din l-informazzjoni flimkien ma' ibnek/bintek.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Isentress u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Isentress
3. Kif għandek tieħu Isentress
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Isentress
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Isentress u għalxiex jintuża

X'inhu Isentress

Isentress fih is-sustanza attiva raltegravir. Isentress huwa medicina antivirali li taħdem kontra l-Virus ta' Immunodeficienza Umana (HIV). Dan huwa l-virus li jikkawża l-Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

Kif jaħdem Isentress

Il-virus tal-HIV jipproduci enzima msejha integrase tal-HIV. Din tgħin lill-virus jimmultiplika fiċ-ċelloli f'għismek. Isentress iwaqqaf lil din l-enzima milli taħdem. Meta użat ma' medicini oħrajn, Isentress jista' jnaqqas l-ammont ta' HIV f'demmek (dan huwa msejjaħ it-"tagħbija virali" tiegħek) u jżid l-għadd ta' ċelloli CD4 (T) (tip ta' ċelloli tad-demmm bojod li għandhom rwol importanti fiż-żamma ta' sistema immunitarja b'saħħitha fil-għlied kontra infezzjoni). It-tnaqqis tal-ammont ta' HIV fid-demmm jista' jtejjeb il-funzjoni tas-sistema immunitarja tiegħek. Dan ifisser li għismek jista' jiggieled infezzjoni aħjar.

Meta għandu jintuża Isentress

ISENTRESS jintuża għat-trattament ta' dawk li huma infettati bl-HIV. It-tabib tiegħek ippreskriva Isentress sabiex jgħinek tikkontrolla l-infezzjoni tal-HIV tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Isentress

Tiħux ISENTRESS

- Jekk inti allergiku għal raltegravir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Isentress.

Ftakar li Isentress mhuwiex kura għal infezzjoni tal-HIV. Dan ifisser li jista' jkun li tkompli tiegħu infezzjonijiet jew mard iehor assoċjat mal-HIV. Għandek tibqa' tara lit-tabib tiegħek regolarment waqt li tkun qed tiegħu din il-medicina.

Problemi ta' saħħa mentali

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek storja ta' dipressjoni jew mard psikjatriku. Dipressjoni, inkluż hsibijiet u komportament ta' suwiċidju, ġew irrappurtati f'xi pazjenti li kienu qed jiehdu din il-medicina, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja ta' dipressjoni jew mard psikjatriku fil-passat.

Problemi fl-għadam

Xi pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejha osteonekrosi (mewt tat-tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demem lill-għadma). It-tul ta' terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, tnaqqis sever tal-attività tas-sistema immuni, indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi whud mill-ħafna fatturi ta' riskju sabiex tiġi żviluppata din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija fil-ġogi, uġiġh fil-ġogi (speċjalment tal-ġenb, tal-irkoppa u tal-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Problemi fil-fwied

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk kellek problemi bil-fwied qabel, fosthom epatite B jew Ċ. It-tabib tiegħek jista' jevalwa l-gravità tal-mard tal-fwied tiegħek qabel jiddeċiedi jekk tistax tiegħu din il-medicina.

Infezzjonijiet

Avża lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, bħal deni, u/jew thossok ma tiflaħx. F'xi pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avvanzata u bi storja ta' infezzjoni opportunistika, jistgħu jsehħu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti fit hin wara li jkun inbeda trattament kontra l-HIV. Huwa mifhum li dawn is-sintomi huma dovuti għal titjib fir-rispons tal-immunità tal-ġisem, u dan jippermetti lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvjji.

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssehħ meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jsehħu wkoll wara li tibda tiegħu medicini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsehħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpazzjonijiet, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

Problemi fil-muskoli

Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tesperjenza uġiġh muskolari, tenerezza jew dgħufija bla raġuni meta tkun qed tiegħu din il-medicina.

Problemi fil-ġilda

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa raxx. Reazzjonijiet qawwija u ta' periklu għall-ħajja fil-ġilda u reazzjonijiet allergiċi ġew irrappurtati f'xi pazjenti li kienu qed jiehdu din il-medicina.

Medicini oħra u Isentress

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicina oħra kemm bir-riċetta kif ukoll mingħajrha.

Isentress jista' jinteragixxi ma' medicini oħra.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu:

- antaċidi (aġent li jikkumbatti jew jinnewtralizza l-aċidu fl-istonku biex iserrah l-indiġestjoni jew il-ħruq ta' stonku). Mhuwiex rakkomandat li tieħu ISENTRESS ma' ċerti antaċidi (dawk li fihom l-aluminju u/jew il-manjeżju). Kellem lit-tabib tiegħek dwar antaċidi oħrajn li tista' tieħu.
- imluħa tal-ħadid (biex jittrattaw u jipprevjenu defiċjenza tal-ħadid jew anemija). Għandek tistenna tal-inqas saġhtejn bejn it-teħid ta' mluħa tal-ħadid u t-teħid ta' Isentress, peress li dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Isentress.
- rifampicin (mediċina użata biex jiġu ttrattati xi infezzjonijiet bħat-tuberkulożi) minħabba li dan jista' jnaqqas il-livelli tiegħek ta' Isentress. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jżidlek id-doża ta' Isentress jekk inti tkun qed tieħu rifampicin.

Isentress ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

- Isentress pilloli li jintmagħdu mhumiex rakkomandati waqt it-tqala minħabba li ma ġewx studjati f'nisa tqal.
- It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.
- Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Jekk inti tqila jew qed tredda', itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq, thaddem magni jew tirkeb rota jekk thossok stordut wara li tieħu din il-mediċina.

Isentress 25 mg pillola li tomgħodha

Isentress 25 mg pillola li tomgħodha fiha fructose

Din il-mediċina fiha fructose sa 0.54 mg f'kull pillola.

Fructose jista' jagħmel ħsara lis-snien.

Isentress 25 mg pillola li tomgħodha fiha sorbitol

Din il-mediċina fiha sorbitol (E 420) sa 1.5 mg f'kull pillola.

Isentress 25 mg pillola li tomgħodha fiha sucrose

Din il-mediċina fiha sa 3.5 mg ta' sucrose f'kull 25 mg pillola li tomgħodha.

Sucrose jista' jagħmel ħsara lis-snien.

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Isentress 25 mg pillola li tomgħodha fiha aspartame

Din il-mediċina fiha sa 0.47 mg aspartame (E 951) f'kull 25 mg pillola li tomgħodha, li huwa ekwivalenti għal sa 0.05 mg phenylalanine. Aspartame huwa sors ta' phenylalanine. Jista' jkun ta' ħsara għan-nies li jbatu minn fenilketonurja (phenylketonuria (PKU), kundizzjoni ġenetika rari fejn jakkumula l-fenilketonurja peress li l-ġisem ma jneħħihx kif suppost.

Isentress 25 mg pillola li tomgħodha fiha sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

Isentress 100 mg pillola li tomgħodha

Isentress 100 mg pillola li tomghodha fiha fructose

Din il-medicina fiha fructose sa 1.07 mg f'kull pillola.
Fructose jista' jagħmel ħsara lis-snien.

Isentress 100 mg pillola li tomghodha fiha sorbitol

Din il-medicina fiha sorbitol (E 420) sa 2.9 mg f'kull pillola.

Isentress 100 mg pillola li tomghodha fiha sucrose

Din il-medicina fiha sa 7 mg ta' sucrose f'kull 100 mg pillola li tomghodha.
Sucrose jista' jagħmel ħsara lis-snien.

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Isentress 100 mg pillola li tomghodha fiha aspartame

Din il-medicina fiha sa 0.93 mg aspartame (E 951) f'kull 100 mg pillola li tomghodha, li huwa ekwivalenti għal sa 0.10 mg phenylalanine. Aspartame huwa sors ta' phenylalanine. Jista' jkun ta' ħsara għan-nies li jbatu minn fenilketonurja (phenylketonuria (PKU), kundizzjoni ġenetika rari fejn jakkumula l-fenilketonurja peress li l-ġisem ma jneħħihx kif suppost.

Isentress 100 mg pillola li tomghodha fiha sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu ISENTRESS

Dejjem hu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew infermier tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib, l-ispiżjar jew infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju. Isentress għandu jintuża f'kombinazzjoni ma' mediċini oħra għall-HIV.

Il-pillola li tomghodha ta' 100 mg tista' tinqasam f'żewġ nofsijiet indaq. Madankollu, kemm jista' jkun għandu jiġi evitat li l-pilloli jinqasmu.

Kemm għandek tieħu**Doża għat-tfal minn 2 sa 11-il sena**

It-tabib se jikkalkula d-doża korretta tal-pillola li tomghodha fuq il-baži tal-età u l-piż tat-tifel/tifla. Din id-doża m'għandhiex taqbeż 300 mg darbtejn kuljum. It-tabib se jgħidlek kemm irid/trid jieħu/tieħu pilloli li tomghodhom it-tifel/tifla tiegħek.

Isentress huwa disponibbli wkoll f'pillola ta' 400 mg, f'pillola ta' 600 mg u fi granuli għal sospensjoni orali. Taqlibx bejn il-pillola li tomghodha, il-granuli għal sospensjoni, il-pillola ta' 600 mg jew il-pillola ta' 400 mg mingħajr ma titkellem mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek l-ewwel.

It-tfal għandhom iżommu l-visti skedati għand it-tabib minħabba li d-doża tagħhom ta' Isentress trid tiġi aġġustata hekk kif jikbru fl-età, jikbru jew iżidu fil-piż. It-tabib tagħhom jista' jkun irid jippreskrivi l-pillola ta' 400 mg meta jkunu kapaci jbilghu pillola.

Inti tista' tieħu din il-medicina mal-ikel u x-xorb jew mingħajrhom.

Jekk tieħu Isentress aktar milli suppost

Tihux aktar pilloli milli jgħidlek it-tabib. Jekk tieħu wisq pilloli, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tieħu Isentress

- Jekk tinsa tieħu doża, hudha malli tiftakar teħodha.

- Madankollu, jekk ikun wasal il-ħin għad-doża li jmiss tiegħek, aqbez id-doża li tkun insejt tieħu u mur lura għall-iskeda regolari tiegħek.
- M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Isentress

Huwa importanti li tieħu Isentress eżattament kif jgħidlek it-tabib tiegħek. Tibdilx id-doża jew tiqafx tieħu l-mediċina mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Tiqafx tieħdu għaliex:

- Huwa importanti ferm li tieħu l-mediċini kollha tiegħek kontra l-HIV kif jgħidlek it-tabib u fil-ħinijiet ix-xierqa tal-ġurnata. Dan jista' jgħin lill-mediċini tiegħek jaħdmu aħjar. Ibaxxi wkoll iċ-ċans li l-mediċini tiegħek ma jibqgħux effettivi kontra l-HIV (imsejjaħ ukoll "reżistenza għall-mediċina").
- Meta l-provvista ta' Isentress tiegħek tkun waslet biex tispicċa, ġib aktar mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan minhabba li huwa importanti hafna li ma tispicċax mingħajr mediċina, anki għal perjodu ta' żmien qasir. Jekk ma tihux il-mediċina għal perjodu ta' żmien qasir, l-ammont ta' virus f'demmek jista' jiżdied. Dan jista' jfisser li l-virus tal-HIV jibda jiżviluppa reżistenza għal Isentress u b'hekk isir iktar diffiċli biex jiġi ttrattat.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji – dawn mhumiex komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

Kellem tabib immedjatament jekk tinnota xi haġa minn dawn li ġejjin:

- infezzjonijiet tal-erpete, inkluż ħruq ta' Sant'Antnin
- anemija, inkluż minhabba livelli baxxi ta' ħadid
- sinjali u sintomi ta' infezzjoni jew infjammazzjoni
- disturb mentali
- intenzjoni jew attentat ta' suwiċidju
- infjammazzjoni fl-istonku
- infjammazzjoni fil-fwied
- insuffiċjenza tal-fwied
- raxx allergiku
- ċerti tipi ta' problemi fil-kliewi
- inġestjoni tal-mediċina fi kwantitajiet akbar milli rakkomandat

Kellem tabib immedjatament, jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

Komuni: dawn li ġejjin jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- tnaqqis fl-aptit
- problemi biex torqod; ħolm abnormali; ħmar il-lejl; komportament mhux normali; sentimenti ta' diqa kbira u li m'inti tajjeb għal xejn
- sturdament; uġiġħ ta' ras
- thoss rasek iddur bik
- nefha; uġiġħ addominali; dijarea, gass eċċessiv fl-istonku jew fl-imsaren; thossok ma tiflaħx; rimettar; indigestjoni; tifwiq
- ċerti tipi ta' raxx (aktar spiss meta użat flimkien ma' darunavir);
- gheja kbira, gheja jew dgħufija mhux normali; deni
- riżultati aktar għolja fir-riżultati tat-testijiet tad-demem dwar il-funzjonament tal-fwied; zieda fil-livelli ta' xaħam fid-demem; zieda fil-livell ta' enzim minn glandoli tas-saliva jew frixa

Mhux komuni: dawn li ġejjin jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- infezzjoni fl-għerq tax-xagħar; influwenza; infezzjoni fil-ġilda minhabba virus; rimettar jew dijarea minhabba sustanza infettiva; infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju; axness fil-glandoli tal-limfa
- felula
- uġiġh fin-nodi limfatiċi; għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm li jiġġieldu l-infezzjonijiet; glandoli minfuħin fl-għonq, taħt l-id u fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq (groin)
- reazzjoni allergika;
- zieda fl-aptit; dijabete; zieda fil-kolesterol u fil-lipidi fid-demmm; livelli għoljin ta' zokkor fid-demmm; għatx eċċessiv; telf qawwi fil-piż; livelli għoljin ta' xaħam (bħal kolesterol u trigliceridi) fid-demmm; disturb fix-xaħam tal-ġisem
- thossok ansjuż; thossok konfuż; burdata depressa; tibdil fil-burdata; attakk ta' paniku
- telf tal-memorja; uġiġh fl-idejn minhabba li n-nervi kkompressaw; disturb fl-attenzjoni; sturdament bi bdil ta' spiss fil-qagħda; tibdil fis-sens tat-togħma; zieda fl-irqad, nuqqas ta' enerġija; tinsa malajr; emigranja; telf tas-sensibilità; tneimm jew thossok debboli f' dirgħajk jew f' riġlejk; ngħas; uġiġh ta' ras minhabba tensjoni; rogħda; irqad mhux ta' kwalità tajba
- disturb fl-vista
- žanzin, tisfir, žarżir jew hsejjes persistenti ohra fil-widnejn;
- palpitazzjonijiet; ritmu tal-qalb bil-mod; il-qalb thabbat aktar milli suppost jew b' mod irregolari
- fwawar tal-menopawsa; pressjoni għolja tad-demmm
- vuċi ħarxa, goffa jew sfurzata; fsada fl-immieher, kongestjoni nasali
- uġiġh addominali fuq in-naħa ta' fuq; diqa fir-rektum; stitikezza; ħalq xott; uġiġh fl-istonku; uġiġh meta tibra'; infjammazzjoni tal-frixa; ulċera jew uġiġh fl-istonku jew fin-naħa ta' fuq tal-imsaren; fsada fl-anus, skumdità fl-istonku; infjammazzjoni tal-ħanek; ilsien aħmar misluħ u minfuħ
- akkumulazzjoni ta' xaħam fil-fwied
- akne, telf jew traqqiq mhux normali tax-xagħar; ħmura tal-ġilda; disturb mhux tas-soltu tax-xaħam fuq il-ġisem, dan jista' jinkludi telf ta' xaħam mis-saqajn, idejn u wiċċ u zieda fix-xaħam taż-żaqq; ħruġ eċċessiv ta' għaraq; għaraq bil-lejl; ħxuna jew ħakk fil-ġilda minhabba li thossha tiekklok b' mod ripetut; leżjoni fil-ġilda; ġilda xotta
- uġiġh fil-ġogi; mard bl-uġiġh fil-ġogi; uġiġh fid-dahar; uġiġh fl-għadam/muskolu; tenerezza jew debolezza fil-muskoli; uġiġh fl-għonq; uġiġh fid-dirgħajn jew fir-riġlejn; infjammazzjoni fil-kordi; tnaqqis fl-ammont ta' minerali fl-għadam
- ħaġar renali; tgħaddi l-awrina bil-lejl; ċesta fil-kliewi
- impotenza; tkabbir fis-sider fl-irġiel; sintomi ta' menopawża
- skumdità fis-sider; rogħda; nefħa fil-wiċċ; thossok titriegħed; thossok ma tflaħx b' mod ġenerali; massa fl-għonq; nefħa tal-idejn, l-għekiesi jew is-saqajn; uġiġh
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demmm bojod; tnaqqis fl-għadd ta' plejtlets tad-demmm (tip ta' ċellula li tghin lid-demmm jgħaqqad); test tad-demmm li juri tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi; livell ta' zokkor fid-demmm għoli; zieda fl-enzimi tal-muskoli fid-demmm; zokkor jinstab fl-awrina; ċelluli tad-demmm ħomor prezenti fl-awrina; zieda fil-piż; zieda fid-daqs tal-qadd; tnaqqis fil-proteina tad-demmm (albumina); zieda fil-ħin li d-demmm jieħu biex jagħqad

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolexxenti

- attività eċċessiva

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellemm lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Isentress

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Żomm il-flixxun magħluq sewwa, bid-dessikant (aġent ta' tnixxif) sabiex tilqa' mill-umdità. Tiblax id-dessikant.
- Qabel ma jinkiser is-siġill, dan il-prodott m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Isentress

Is-sustanza attiva hi raltegravir.

25 mg pilloli li tomgħodhom:

Kull pillola li tomgħodha fiha 25 mg ta' raltegravir (bħala potassium).

L-ingredjenti l-oħra huma: hydroxypropyl cellulose, sucralose, saccharin sodium, sodium citrate dihydrate, mannitol (E 421), yellow iron oxide, monoammonium glycyrrhizinate, sorbitol (E 420), fructose, togħma naturali u artifiċjali (laring, banana, u masking), aspartame (E 951), sucrose, crospovidone Tip A, magnesium stearate, sodium stearyl fumarate, ethylcellulose 20 cP, ammonium hydroxide, medium chain triglycerides, oleic acid, hypromellose 2910/6cP u macrogol/PEG 400.

100 mg pilloli li tomgħodhom:

Kull pillola li tomgħodha fiha 100 mg ta' raltegravir (bħala potassium).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: hydroxypropyl cellulose, sucralose, saccharin sodium, sodium citrate dihydrate, mannitol (E 421), red iron oxide, yellow iron oxide, monoammonium glycyrrhizinate, sorbitol (E 420), fructose, benniet naturali u artifiċjali (laring, banana, u masking), aspartame (E 951), sucrose, crospovidone Tip A, magnesium stearate, sodium stearyl fumarate, ethylcellulose 20 cP, ammonium hydroxide, medium chain triglycerides, oleic acid, hypromellose 2910/6cP, u macrogol/PEG 400.

Kif jidher Isentress u l-kontenut tal-pakkett

Isentress 25 mg pilloli li tomgħodhom:

Il-pillola li tomgħodha togħma ta' laring banana għandha għamla ovali u safra ċara, immarkata bil-logo korporattiv ta' MSD fuq naħa waħda u b'"473" fuq in-naħa l-oħra.

Huwa disponibbli daqs wiehed tal-pakkett: flixxun b'60 pillola. Il-flixxun fih dessikant.

Isentress 100 mg pilloli li tomgħodhom:

Il-pillola li tomgħodha togħma ta' laring-banana għandha għamla ovali, b'sinjal imnaqqax fuq iż-żewġ naħat bil-logo korporattiv ta' MSD u "477" fuq naħa waħda u mingħajr kitba fuq in-naħa l-oħra.

Huwa disponibbli daqs wiehed tal-pakkett: flixxun b'60 pillola. Il-flixxun fih dessikant.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

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 Α.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

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

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.: +36 1 888 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 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}><{xahar SSSS}>.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Isentress 100 mg granuli għal sospensjoni orali raltegravir

Jekk inti l-ġenitur ta' tifel/tifla li qed jiehdu Isentress, jekk jogħġbok aqra sew din l-informazzjoni flimkien ma' ibnek/bintek. Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Isentress u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Isentress
3. Kif għandek tieħu Isentress
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Isentress
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. **Istruzzjonijiet għall-użu** – ara l-ktejjeb biex issir taf kif għandek thejji u tagħti l-medicina

1. X'inhu Isentress u għalxiex jintuża

X'inhu Isentress

Isentress fih is-sustanza attiva raltegravir. Isentress huwa medicina antivirali li taħdem kontra l-Virus ta' Immunodeficjenza Umana (HIV). Dan huwa l-virus li jikkawża l-Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

Kif jaħdem Isentress

Il-virus tal-HIV jipproduci enzima msejha integrase tal-HIV. Din tgħin lill-virus jimmultiplika fiċ-ċelloli f'ġismek. Isentress iwaqqaf lil din l-enzima milli taħdem. Meta użat ma' medicini oħrajn, Isentress jista' jnaqqas l-ammont ta' HIV f'demmek (dan huwa msejjaħ it-"tagħbija virali" tiegħek) u jżid l-għadd ta' ċelloli CD4 (T) (tip ta' ċelloli tad-demm bojod li għandhom rwol importanti fiż-żamma ta' sistema immunitarja b'saħħitha fil-ġlieda kontra infezzjoni). It-tnaqqis tal-ammont ta' HIV fid-demm jista' jtejjeb il-funzjoni tas-sistema immunitarja tiegħek. Dan ifisser li ġismek jista' jiggieled infezzjoni aħjar.

Meta għandu jintuża Isentress

ISENTRESS jintuża għat-trattament ta' persuni adulti, adolexxenti, tfal, tfal żgħar li għadhom kif telqu jimxu u trabi li huma infettati bl-HIV u biex jikkura trabi tat-twelid esposti għal infezzjoni tal-HIV-1 mill-omm. It-tabib tiegħek ippreskriva Isentress sabiex jgħinek tikkontrolla l-infezzjoni tal-HIV tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Isentress

Tiħux ISENTRESS

- Jekk inti allergiku għal raltegravir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Isentress.

Ftakar li Isentress mhuwiex kura għal infezzjoni tal-HIV. Dan ifisser li jista' jkun li tkompli tiegħu infezzjonijiet jew mard iehor assoċjat mal-HIV. Għandek tibqa' tara lit-tabib tiegħek regolarment waqt li tkun qed tiegħu din il-mediċina.

Problemi ta' saħħa mentali

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek storja ta' dipressjoni jew mard psikjatriku. Dipressjoni, inkluż hsibijiet u komportament ta' suwiċidju, ġew irrappurtati f'xi pazjenti li kienu qed jiehdu din il-mediċina, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja ta' dipressjoni jew mard psikjatriku fil-passat.

Problemi fl-għadam

Xi pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejha osteonekrosi (mewt tat-tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demem lill-għadma). It-tul ta' terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, tnaqqis sever tal-attività tas-sistema immuni, indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi whud mill-ħafna fatturi ta' riskju sabiex tiġi żviluppata din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija fil-ġogi, uġiġh fil-ġogi (speċjalment tal-ġenb, tal-irkoppa u tal-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Problemi fil-fwied

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk kellek problemi bil-fwied qabel, fosthom epatite B jew Ċ. It-tabib tiegħek jista' jevalwa l-gravità tal-mard tal-fwied tiegħek qabel jiddeċiedi jekk tistax tiegħu din il-mediċina.

Infezzjonijiet

Avża lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, bħal deni, u/jew thossok ma tiflaħx. F'xi pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avvanzata u bi storja ta' infezzjoni opportunistika, jistgħu jsehħu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti fit hin wara li jkun inbeda trattament kontra l-HIV. Huwa mifhum li dawn is-sintomi huma dovuti għal titjib fir-rispons tal-immunità tal-ġisem, u dan jippermetti lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvj.

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssehħ meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jsehħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsehħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpazzjonijiet, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

Problemi fil-muskoli

Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tesperjenza uġiġh muskolari, tenerezza jew dgħufija bla raġuni meta tkun qed tiegħu din il-mediċina.

Problemi fil-ġilda

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa raxx. Reazzjonijiet qawwija u ta' periklu għall-ħajja fil-ġilda u reazzjonijiet allergiċi ġew irrappurtati f'xi pazjenti li kienu qed jiehdu din il-mediċina.

Mediċini oħra u Isentress

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra kemm bir-riċetta kif ukoll mingħajrha.

Isentress jista' jinteragixxi ma' mediċini oħra.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu:

- antaċidi (aġent li jikkumbatti jew jinnewtralizza l-aċidu fl-istonku biex iserrah l-indiġestjoni jew il-ħruq ta' stonku). Mhuwiex rakkomandat li tieħu ISENTRESS ma' ċerti antaċidi (dawk li fihom l-aluminju u/jew il-manjeżju). Kellem lit-tabib tiegħek dwar antaċidi oħrajn li tista' tieħu.
- imluħa tal-ħadid (biex jittrattaw u jipprevjenu defiċjenza tal-ħadid jew anemija). Għandek tistenna tal-inqas saġhtejn bejn it-teħid ta' mluħa tal-ħadid u t-teħid ta' Isentress, peress li dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Isentress.
- rifampicin (mediċina użata biex jiġu ttrattati xi infezzjonijiet bħat-tuberkulożi) minħabba li dan jista' jnaqqas il-livelli tiegħek ta' Isentress. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jżidlek id-doża ta' Isentress jekk inti tkun qed tieħu rifampicin.

Isentress ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

- Isentress granuli għal sospensjoni orali mhumiex rakkomandati waqt it-tqala minħabba li ma ġewx studjati f'nisa tqal.
- It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.
- Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Jekk inti tqila jew qed tredda', itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq, thaddem magni jew tirkeb rota jekk thossok stordut wara li tieħu din il-mediċina.

Isentress 100 mg granuli għal sospensjoni orali fihom fructose

Din il-mediċina fiha fructose sa 0.5 mg f'kull qartas.

Fructose jista' jagħmel ħsara lis-snien.

Isentress 100 mg granuli għal sospensjoni fihom sorbitol

Din il-mediċina fiha sorbitol (E 420) sa 1.5 mg f'kull qartas.

Isentress 100 mg granuli għal sospensjoni fihom sucrose

Din il-mediċina fiha sa 4.7 mg ta' sucrose f'kull qartas.

Sucrose jista' jagħmel ħsara lis-snien.

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Isentress 100 mg granuli għal sospensjoni fihom sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull qartas, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu ISENTRESS

Dejjem aḡhti din il-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek. Għandek tiċċejja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tat-tifel/tifla tiegħek jekk ikollok xi dubju. Isentress għandu jintuża f'kombinazzjoni ma' mediċini oħra għall-HIV.

- Ara l-istruzzjonijiet għall-użu fil-ktejjeb biex issir taf kif thejji u taghti doża ta' Isentress. Żomm il-ktejjeb u segwih kull darba li tipprepara l-mediċina. Ġib dan il-ktejjeb għall-appuntamenti tat-tifel/tifla tiegħek.

- Kun ċert li t-tabib, l-ispizjar jew l-infermier jispjegaw kif thallat u taghti d-doża t-tajba lit-tifel/tifla tiegħek.
- Il-granuli jeħtieġ li jithalltu mal-ilma qabel l-użu. Għandek tagħtihom lit-tifel/tifla tiegħek fi żmien nofs siegħa minn meta jithalltu.
- Id-doża ser tinbidel maż-żmien. Kun ċert li ssegwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek. It-tabib ser jgħidlek jekk u meta għandek twaqqaf Isentress lit-tarbija tiegħek.

Kemm għandek tieħu

It-tabib sejjer jikkalkula d-doża x-xierqa ta' granuli għal sospensjoni orali abbażi tal-età u l-piż tat-tarbija jew tifel/tifla. It-tabib sejjer jgħidlek kemm mis-sospensjoni orali għandha tieħu t-tarbija jew it-tifel/tifla tiegħek.

It-tifel/tifla tiegħek j/tista' j/tieħu din il-medicina mal-ikel u x-xorb jew mingħajrhom.

Isentress huwa disponibbli wkoll f'pillola ta' 400 mg, f'pillola ta' 600 mg u f'pillola li tomgħodha. Taqlibx bejn il-granuli għal sospensjoni orali, il-pillola li tintmagħad, il-pillola ta' 600 mg jew il-pillola ta' 400 mg mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib, spizjar jew infermier tiegħek.

It-tfal għandhom iżommu ż-żjarat skedati għand it-tabib minhabba li d-dożaġġ ta' Isentress tagħhom għandu jiġi aġġustat hekk kif huma jikbru fl-età, jikbru u jiggwadanjaw fil-piż. It-tabib tagħhom jista' jkun irid ukoll jagħtihom il-pillola li tomgħodha meta jkunu kapaċi joġġmodu pillola.

Jekk tieħu Isentress aktar milli suppost

Tihux aktar pilloli milli jgħidlek it-tabib. Jekk tieħu wisq pilloli, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tieħu Isentress

- Jekk tinsa tieħu doża, hudha malli tiftakar teħodha.
- Madankollu, jekk ikun wasal il-ħin għad-doża li jmiss tiegħek, aqbez id-doża li tkun insejt tieħu u mur lura għall-iskeda regolari tiegħek.
- M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Isentress

Huwa importanti li tieħu Isentress eżattament kif jgħidlek it-tabib tiegħek. Tibdilx id-doża jew tiqafx tieħu l-medicina mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Tiqafx tieħu għaliex:

- Huwa importanti ferm li tieħu l-medicini kollha tiegħek kontra l-HIV kif jgħidlek it-tabib u fil-ħinijiet ix-xierqa tal-ġurnata. Dan jista' jgħin lill-medicini tiegħek jaħdmu aħjar. Ibaxxi wkoll iċ-ċans li l-medicini tiegħek ma jibqgħux effettivi kontra l-HIV (imsejjaħ ukoll "reżistenza għall-medicina").
- Meta l-provvista ta' Isentress tiegħek tkun waslet biex tispiċċa, ġib aktar mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan minhabba li huwa importanti hafna li ma tispiċċax mingħajr medicina, anki għal perjodu ta' żmien qasir. Jekk ma tihux il-medicina għal perjodu ta' żmien qasir, l-ammont ta' virus f'demmek jista' jiżdied. Dan jista' jfisser li l-virus tal-HIV jibda jiżviluppa reżistenza għal Isentress u b'hekk isir iktar diffiċli biex jiġi ttrattat.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji – dawn mhumiex komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
Kellem tabib immedjatament jekk tinnotta xi haġa minn dawn li ġejjin:

- infezzjonijiet tal-erpete, inkluż hruq ta' Sant'Antnin
- anemija, inkluż minhabba livelli baxxi ta' hadid
- sinjali u sintomi ta' infezzjoni jew infjammazzjoni
- disturb mentali
- intenzjoni jew attentat ta' suwiċidju
- infjammazzjoni fl-istonku
- infjammazzjoni fil-fwied
- insuffiċjenza tal-fwied
- raxx allergiku
- ċerti tipi ta' problemi fil-kliewi
- ingestjoni tal-medicina fi kwantitajiet akbar milli rakkomandat

Kellem tabib immedjatament, jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

Komuni: dawn li ġejjin jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- tnaqqis fl-aptit
- problemi biex torqod; holm abnormali; hmar il-lejl, komportament mhux normali; sentimenti ta' diqa kbira u li m'inti tajjeb għal xejn
- sturdament; uġiġh ta' ras
- thoss rasek iddur bik
- nefha; uġiġh addominali; dijarea, gass eċċessiv fl-istonku jew fl-imsaren; thossok ma tiflaħx; rimettar; indiġestjoni; tifwiq
- ċerti tipi ta' raxx (aktar spiss meta użat flimkien ma' darunavir);
- għeja kbira, għeja jew dgħufija mhux normali; deni
- riżultati aktar għolja fir-riżultati tat-testijiet tad-demem dwar il-funzjonament tal-fwied; zieda fil-livelli ta' xaħam fid-demem; zieda fil-livell ta' enzim minn glandoli tas-saliva jew frixa

Mhux komuni: dawn li ġejjin jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- infezzjoni fl-għerq tax-xagħar; influwenza; infezzjoni fil-ġilda minhabba virus; rimettar jew dijarea minhabba sustanza infettiva; infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju; axxess fil-glandoli tal-limfa
- felula
- uġiġh fin-nodi limfatiċi; għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demem li jiġġieldu l-infezzjonijiet; glandoli minfuhin fl-għonq, taħt l-id u fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaq (groin)
- reazzjoni allergika;
- zieda fl-aptit; dijabete; zieda fil-kolesterol u fil-lipidi fid-demem; livelli għoljin ta' zokkor fid-demem; għatx eċċessiv; telf qawwi fil-piż; livelli għoljin ta' xaħam (bħal kolesterol u trigliceridi) fid-demem; disturb fix-xaħam tal-ġisem
- thossok ansjuż; thossok konfuż; burdata depressa; tibdil fil-burdata; attakk ta' paniku
- telf tal-memorja; uġiġh fl-idejn minhabba li n-nervi kkompressaw; disturb fl-attenzjoni; sturdament bi bdil ta' spiss fil-qagħda; tibdil fis-sens tat-togħma; zieda fl-irqad, nuqqas ta' enerġija; tinsa malajr; emigranja; telf tas-sensibilità; tnefnim jew thossok debboli f' dirgħajk jew f' riglejk; ngħas; uġiġh ta' ras minhabba tensjoni; roġħda; irqad mhux ta' kwalità tajba
- disturb fil-vista
- žanzin, tisfir, žarżir jew hsejjes persistenti oħra fil-widnejn;
- palpitazzjonijiet; ritmu tal-qalb bil-mod; il-qalb thabbat aktar milli suppost jew b'mod irregolari
- fwawar tal-menopawsa; pressjoni għolja tad-demem
- vuċi ħarxa, goffa jew sfurzata; fsada fl-immieher, kongestjoni nasali
- uġiġh addominali fuq in-naħa ta' fuq; diqa fir-rektum; stitikezza; ħalq xott; uġiġh fl-istonku; uġiġh fl-istonku; uġiġh meta tibra'; infjammazzjoni tal-frixa; ulċera jew uġiġh fl-istonku jew fin-naħa ta' fuq tal-imsaren; fsada fl-anus, skumdità fl-istonku; infjammazzjoni tal-ħanek; ilsien aħmar misluħ u minfuh
- akkumulazzjoni ta' xaħam fil-fwied
- akne, telf jew traqqiq mhux normali tax-xagħar; ħmura tal-ġilda; disturb mhux tas-soltu tax-xaħam fuq il-ġisem, dan jista' jinkludi telf ta' xaħam mis-saqajn, idejn u wiċċ u zieda fix-xaħam

taż-żaqq; hrug eċċessiv ta' għaraq; għaraq bil-lejl; ħxuna jew ħakk fil-ġilda minhabba li thossha tiekklok b'mod ripetut; leżjoni fil-ġilda; ġilda xotta

- uġiġh fil-ġogi; mard bl-uġiġh fil-ġogi; uġiġh fid-dahar; uġiġh fl-għadam/muskolu; tenerezza jew debolezza fil-muskoli; uġiġh fl-għonq; uġiġh fid-dirgħajn jew fir-riglejn; infjammazzjoni fil-kordi; tnaqqis fl-ammont ta' minerali fl-għadam
- haġar renali; tgħaddi l-awrina bil-lejl; ċesta fil-kliewi
- impotenza; tkabbir fis-sider fl-irġiel; sintomi ta' menopawża
- skumdità fis-sider; roġħda; nefha fil-wiċċ; thossok titriegħed; thossok ma tiflaħx b'mod generali; massa fl-għonq; nefha tal-idejn, l-għekiesi jew is-saqajn; uġiġh
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demem bojod; tnaqqis fl-għadd ta' plejtlets tad-demem (tip ta' ċellula li tgħin lid-demem jgħaqqad); test tad-demem li juri tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi; livell ta' zokkor fid-demem għoli; żieda fl-enzimi tal-muskoli fid-demem; zokkor jinstab fl-awrina; ċelluli tad-demem ħomor preżenti fl-awrina; żieda fil-piż; żieda fid-daqs tal-qadd; tnaqqis fil-proteina tad-demem (albumina); żieda fil-ħin li d-demem jieħu biex jagħqad

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolesxenti

- attività eċċessiva

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Isentress

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew il-qartas wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Granuli għal sospensjoni orali għandhom jingħataw lill-pazjent għallinqas 30 minuta wara r-rikostituzzjoni.
- Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali. Tiftaħx il-qratas ta' Isentress sakemm tkun lest biex tipprepara doża.

Ara l-ktejjeb dwar l-istruzzjonijiet għall-użu għall-mod ix-xieraq ta' kif tarmi l-fdal tal-medicina tiegħek.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Isentress

Is-sustanza attiva hi raltegravir. Kull qartas għal użu ta' darba ta' granuli għal sospensjoni orali fih 100 mg ta' raltegravir (bħala potassium).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: hydroxypropyl cellulose, sucralose, mannitol (E 421), monoammonium glycyrrhizinate, sorbitol (E 420), fructose, banana flavour, sucrose, crospovidone Tip A, magnesium stearate, ethylcellulose 20 cP, ammonium hydroxide, medium chain triglycerides, oleic acid, hypromellose 2910/6cP, macrogol/PEG 400, microcrystalline cellulose u carmellose sodium.

Kif jidher Isentress u l-kontenut tal-pakkett

Il-granuli togħma ta' banana għal sospensjoni orali huwa abjad għal abjad fl-isfar li jista' jkun fih frak sofor għal beige jew kanella ċar, f'qartas li jintuża darba.

Pakkett wieħed huwa disponibbli: 1 kartuna b'60 qartas, żewġ siringi ta' 10 mL, żewġ siringi ta' 3 mL, żewġ siringi ta' 1 mL, żewġ tazzi tar-rikostituzzjoni, dan il-fuljett ta' taġħrif u ktejjeb b'istruzzjonijiet

għall-użu. Kull qartas ta' użu ta' darba fih 100 mg ta' raltegravir li għandu jiġi sospiż f' 10 mL ta' ilma biex jagħti konċentrazzjoni finali ta' 10 mg għal kull mL.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

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.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}><{xahar SSSS}>.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzzjonijiet għall-Użu
Ġib dan il-ktejjeb miegħek għall-appuntamenti tat-tifel/tifla tiegħek.

Isentress 100 mg granuli għal sospensjoni orali
raltegravir

Istruzzjonijiet għall-Użu
għal trabi

Kun ċert li taqra u tifhem dawn l-istruzzjonijiet għall-użu.

Qabel Tibda

Nota: Kun ċert li t-tabib tiegħek jurik kif tipprepara u tagħti Isentress għal sospensjoni orali.

- Kun ċert li tifhem dawn l-istruzzjonijiet qabel tibda. Jekk m'intix ċert, ċempel lit-tabib tiegħek.
- Huwa importanti hafna li tkejjel l-ilma u Isentress b'attenzjoni qabel tuża s-siringa t-tajba.
- Qabel tagħti Isentress lit-tifel/tifla tiegħek, ivverifika d-data ta' skadenza. Id-data ta' skadenza hija stampata fuq il-kartuna u fuq il-qratas ta' Isentress.
- L-ammont ta' Isentress jiddependi fuq l-età u l-piż tat-tifel/tifla tiegħek, għalhekk dan ser jinbidel maż-żmien.
- It-tabib tiegħek ser jgħidlek id-doża t-tajba f'kull vista wara li jiżen it-tifel/tifla tiegħek.
- Kun ċert li żżomm l-appuntamenti tat-tabib tiegħek sabiex tikseb informazzjoni ġdida dwar id-dożaġġ iktar kemm j/tikber it-tifel/tifla tiegħek.
- Matul l-ewwel ġimgħa ta' hajja tat-tifel/tifla tiegħek, int ser tagħti Isentress darba kuljum. Wara dan, int ser tagħtih darbtejn kuljum.

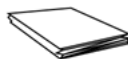
- Dan il-ktejjeb jgħidlek kif:
 - Thallat Isentress f'forma likwida
 - Tkejjel id-doża t-tajba permezz ta' siringa
 - Tagħti Isentress lit-tifel/tifla tiegħek
 - Tnaddaf

Kontenut tal-Kitt

- Kartuna ta' barra



- Istruzzjonijiet (dan il-ktejjeb)



- Fuljett ta' preskrizzjoni

- 2 tazez tar-rikostituzzjoni



- 60 qartas ta' Isentress granuli



- 6 siringi



2 siringi **blu** (ta' 10 mL
1 mL)



2 siringi **hodur** (ta' 3 mL)



2 siringi **bojod** (ta'

Il-kitt għandu tazza żejda u sett ta' siringi f'każ li waħda tintilef jew issirilha ħsara. Tużax tazez jew siringi bi ħsara.

Pass 1. Ipprepara

- Poġġi lit-tifel/tifla tiegħek f'post sigur. Ser ikollok bżonn iż-żewġ idej biex tipprepara Isentress.
- Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma.
- Ohroġ dak li għandek bżonn biex tagħmel doża 1 u poġġihom fuq wiċċ nadif:



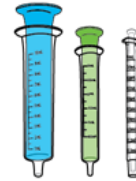
tazza 1 tar-rikostituz:
(Iġbed l-għatu billi
tuża t-tab tat-tazza
tar-rikostituzzjoni)



qartas 1 ta' granuli
Isentress



tazza nadifa

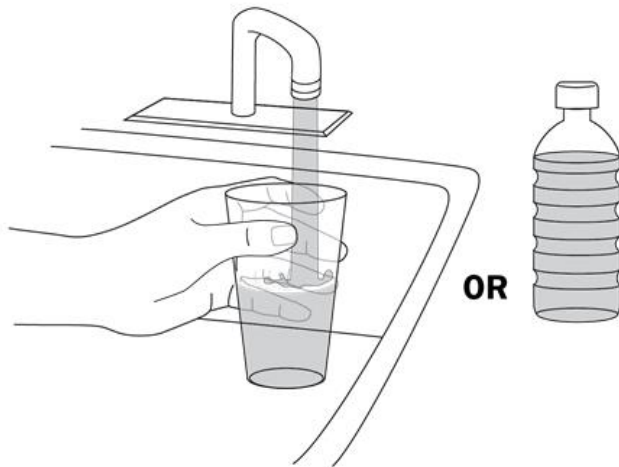


3 siringi

li jkollok waħda minn kull daqs lesta, iżda
għandek bżonn 1 jew 2 biss, skont id-daqs tad-doża)

Pass 2. Imla tazza bl-ilma

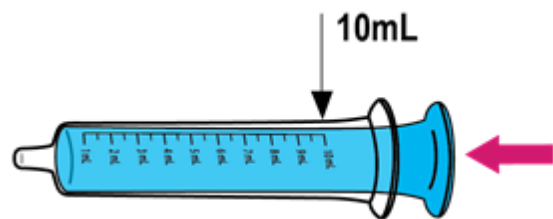
Imla t-tazza nadifa b' ilma tajjeb għax-xorb ta' temperatura ambjentali mill-vit tiegħek jew billi tuża ilma bla gass.



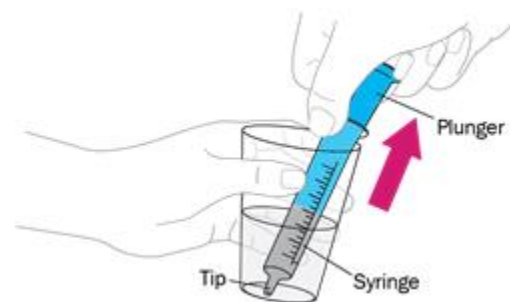
(Picture: OR - JEW)

Pass 3. Imla s-siringa blu bl-ilma

Imbotta l-planġer tas-siringa **blu** fis-siringa sakemm jagħtik.



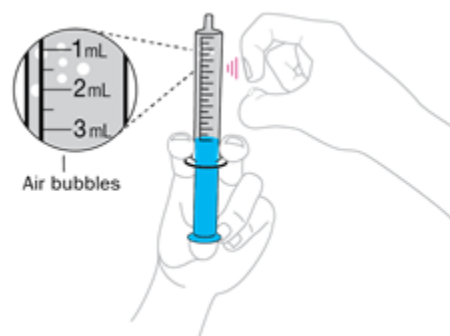
Poġġi t-tarf tas-siringa f' tazza ilma.
Iġbed lura l-planġer.
Ieqaf meta tasal sal-marka ta' 10 mL.



(Picture: Plunger - Planġer, Tip - Tarf, Syringe - Siringa)

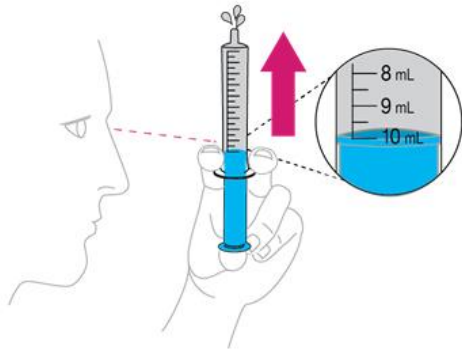
Pass 4. Ara jekk hemmx bżieġaq tal-arja

Żomm is-siringa bit-tarf 'il fuq.
Taptapha bis-suba' tiegħek biex tmexxi xi bżieġaq tal-arja 'il fuq.



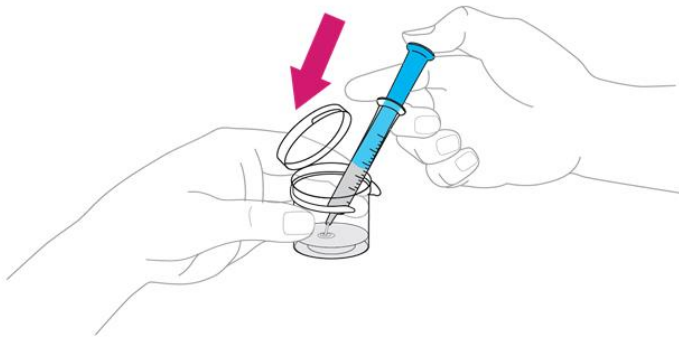
(Picture: Air bubbles - Bżieġaq tal-arja)

Bil-mod aġħfas fuq il-planġer biex thalli l-arja toħroġ.



Erga' vverifika l-ammont ta' ilma fis-siringa. Jekk ikun inqas minn 10 mL, erga' poġġi t-tarf fl-ilma u iġbed lura fuq il-planger sakemm tasal sal-marka ta' 10 mL.

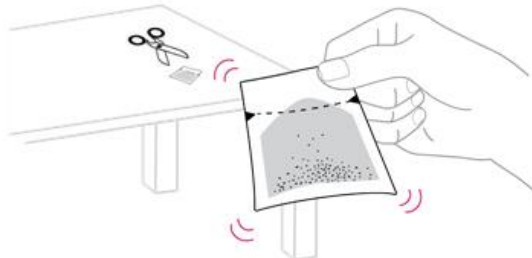
Pass 5. Żid l-10 mL ta' ilma fit-tazza tar-rikostituzzjoni



Pass 6. Żid Isentress fit-tazza

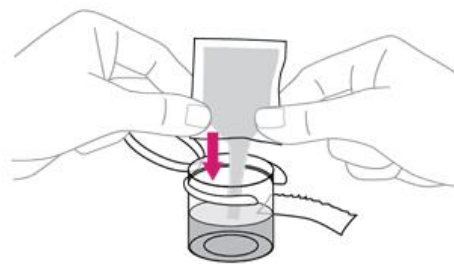
Nota qabel iżżid Isentress:

Kun ċert li inti u t-tifel/tifla tiegħek lesti! Wara li tħallat Isentress, użah fi żmien 30 minuta. Armi kwalunkwe fdal li jifal ta' Isentress wara li tkun tajt id-doża lit-tifel/tifla tiegħek.



Ċarrat jew aqta' l-qartas u żid granuli kollha mal-ilma fit-tazza tar-rikostituzzjoni. Kun ċert li l-qartas vojta kompletament

Ħu qartas 1 ta' ISENTRESS u hawwad il-granuli fil-qiegħ tal-qartas.

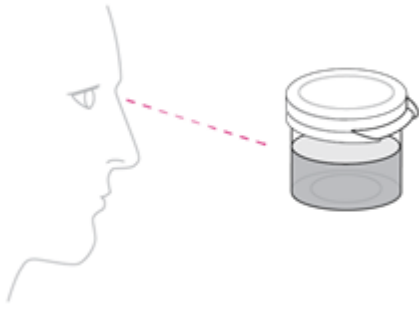


(Picture: 45 seconds - 45 sekonda)

Pass 7. Hallat Isentress u l-ilma

Aghlaq l-ghatu tat-tazza tar-rikostituzzjoni. Bil-mod dawwar it-tazza tar-rikostituzzjoni għal 45 sekonda f' movement ċirkolari biex tħallat il-granuli u l-ilma. Uża arloġġ jew timer għal 45 sekonda. **THAWWADX** it-tahlita





Ivverifika biex tiżgura li l-granuli mħallta.
Jekk mhumiex imħallta, dawwarha ftit aktar.
It-tahlita għandha tidher imċajpra..

Pass 8. Ivverifika l-preskrizzjoni tiegħek

Uża l-ammont tad-doża f'“mL” preskritt mit-tabib.

Ftakar li d-doża tista' tinbidel kull darba li tmur għand it-tabib, għalhekk kun ċert li għandek l-informazzjoni riċenti kollha. Kun ċert li tmur għall-appuntamenti kollha tat-tabib tiegħek sabiex it-tifel/tifla tiegħek j/tiehu d-doża t-tajba!

Pass 9. Aghzel is-siringa li għandek bżonn

Aghzel is-siringa korretta għad-doża tat-tifel/tifla tiegħek:

BAJDA

(1 mL)

għal 1 jew inqas

HADRA

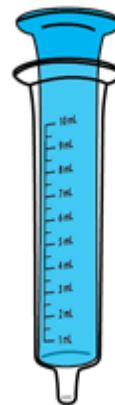
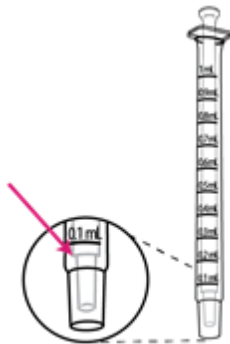
(3 mL)

għal 1.5 mL sa 3 mL

BLU

(10 mL)

għal 3.5 mL sa 10 mL



Mexxi din il-parti
tal-plaġer
għall-marka korretta
fuq is-siringa

Imbagħad sib il-marka ta' mL tal-bittija tas-siringa li taqbel mad-doża tat-tifel/tifla tiegħek.

Pass 10. Kejjel Isentress

Imbotta l-plaġer fil-bittija tas-siringa
sakemm tagħtik.



Poġġi t-tarf tas-siringa
għot-tazza ta' Isentress imħejji u iġbed lura
fuq il-plaġer.



Ieqaf meta tasal sal-linja
li taqbel mad-doża preskrittta
tat-tifel/tifla tiegħek.

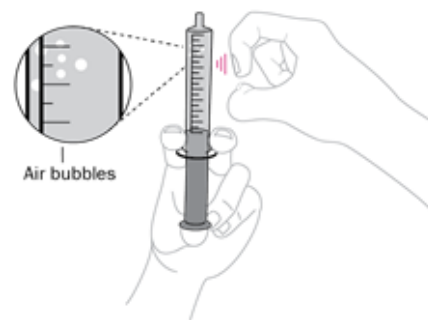
IMPORTANTI:

- Id-doża tat-tifel/tifla tiegħek tista' tkun differenti minn dik murija f' din il-figura.
- Normalment jifdal ftit fdal ta' Isentress imħejji fit-tazza tar-rikostituzzjoni.

(Picture: Air bubbles - Bżieċaq tal-arja)

Pass 11. Ara jekk hemmx bżieċaq tal-arja

Żomm is-siringa bit-tarf 'il fuq.
Taptapha bis-suba' tiegħek
biex tmexxi xi bżieċaq tal-arja 'l fuq.



Bil-mod imbotta il-plaġer biex thalli l-arja toħroġ.



Erga' vverifika l-ammont ta' Isentress fis-siringa.
Jekk huwa inqas mid-doża preskrittta, erga' poġġi t-tarf fit-tazza ta' Isentress imħejji u iġbed lura fuq
il-plaġer sakemm tasal għall-marka tad-doża t-tajba.

Pass 12. Agħti Isentress lit-tarbija tiegħek

Qiegħed it-tarf tas-siringa
għo ħalq it-tifel/tifla tiegħek sabiex
imiss jew il-ħadd tal-lemin
jew tax-xellug.



Bil-mod imbotta l-plaġer 'il għewwa biex tagħti Ise k jibda
jiddejjaq, oħroġ it-tarf tas-siringa mill-ħalq u erga' pprova. Huwa importanti li t-tifel/tifla tiegħek
j/tieħu d-doża preskrittta kollha (jekk jifdal ftit fit-tarf tas-siringa, mhux problema)

IMPORTANTI: Jekk it-tifel/tifla tiegħek ma j/tiħux id-doża preskritta kollha, jew j/tobżoq xi ftit minnha, ċempel lit-tabib tiegħek biex issir taf x'għandek tagħmel.

Pass 13. Naddaf

Ferra' dak li jifdal minn Isentress imħejji fiż-żibel.

Tferrghux ġos-sink.

Igbed il-plaġers minn kwalunkwe siringa li ntuzat.

Aħsel is-siringi, il-plaġers u t-tazza tar-rikostituzzjon bil-miżkun u sapun tal-platti.

Taħsilhomx fil-magna tal-ħasil tal-platti.



Lahlaħ bl-ilma u ħallihom jinxfu.

Poġġi kollox ġo post nadif u niexef.

Kif għandi nahżen Isentress?

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tiftaħx il-qratas ta' Isentress sakemm tkun lest biex tipprepara doża.

Kun ċert li żżomm l-appuntamenti tat-tabib tiegħek sabiex dejjem tkun taf kemm għandek tagħti Isentress.