

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 26,06 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružová oválna tableta, na jednej strane s označením „227“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ISENTRESS je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (human immunodeficiency virus, HIV-1) (pozri časti 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

S liečbou má začať lekár, ktorý je skúsený v liečbe infekcie HIV.

Dávkovanie

ISENTRESS sa má používať v kombinácii s inými účinnými antiretrovírusovými liečbami (antiretroviral therapies, ART) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dospelí

Odporúčané dávkovanie je 400 mg (jedna tableta) dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Odporúčané dávkovanie pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou minimálne 25 kg je 400 mg (jedna tableta) dvakrát denne. Ak nie sú schopní tabletu prehltnúť, zvážte žuvaciu tabletu.

Ďalšie dostupné liekové formy a sily:

ISENTRESS je dostupný v liekovej forme žuvacie tablety a v liekovej forme granulát na perorálnu suspenziu. Ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností pre žuvacie tablety a granulát na perorálnu suspenziu.

Bezpečnosť a účinnosť raltegraviru u predčasne narodených novorodencov (< 37 týždňov tehotenstva) a novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou (< 2 000 g) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje u tejto populácie a nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Maximálna dávka žuvacích tabliet je 300 mg dvakrát denne. Pretože liekové formy majú odlišné farmakokinetické profily, ani žuvacie tablety a ani granulát na perorálnu suspenziu sa nemajú

zamieňať za 400 mg tablety alebo 600 mg tablety (pozri časť 5.2). Žuvacie tablety a granulát na perorálnu suspenziu sa neskúmali u dospievajúcich (12 až 18 rokov) a dospelých infikovaných HIV.

ISENTRESS je pre dospelých a deti a dospievajúcich (s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg) tiež dostupný ako 600 mg tablety, ktoré sa podávajú ako 1 200 mg jedenkrát denne (dve 600 mg tablety) u predtým neliečených pacientov alebo u pacientov vo virologickej supresii pri úvodnom režime lieku ISENTRESS 400 mg dvakrát denne. 400 mg tablety sa nemajú používať na podávanie režimu 1 200 mg jedenkrát denne. Ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností pre 600 mg tablety.

Staršie osoby

O použití raltegraviru u starších osôb sú k dispozícii obmedzené informácie (pozri časť 5.2). ISENTRESS sa má preto v tejto populácii používať s opatnosťou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkými základnými poruchami pečene nebola bezpečnosť a účinnosť raltegraviru stanovená. Preto sa má ISENTRESS u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety ISENTRESS 400 mg sa môžu podávať s jedlom alebo bez jedla.

Vzhľadom na predpokladané zmeny vo farmakokinetickom profile sa tablety nemajú žuť, drviť alebo deliť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pacientov je potrebné informovať, že súčasná antiretrovírusová terapia nelieči infekciu HIV a nebolo dokázané, že bráni prenosu HIV na iné osoby krvou.

Raltegravir má pomerne nízku genetickú bariéru voči rezistencii. Preto sa má raltegravir vždy, keď je to možné, podávať s dvoma ďalšími účinnými ART, aby sa minimalizovala možnosť virologického zlyhania a vzniku rezistencie (pozri časť 5.1).

U predtým neliečených pacientov sú údaje z klinických štúdií o použití raltegraviru obmedzené na použitie v kombinácii s dvoma nukleotidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI) (emtricitabín a tenofovir-dizoproxilfumarát).

Depresia

Bola hlásená depresia vrátane samovražedných myšlienok a správania, najmä u pacientov s depresiou alebo psychickým ochorením v anamnéze. U pacientov s depresiou alebo psychickým ochorením v anamnéze sa má postupovať s opatnosťou.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť raltegraviru nebola stanovená u pacientov s ťažkými základnými poruchami pečene. Preto sa má raltegravir u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene používať s opatnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s už prítomným ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy majú počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít pečenej funkcie a majú byť monitorovaní podľa štandardnej praxe. Ak u takýchto pacientov existuje dôkaz zhoršenia ochorenia pečene, má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených kombinovanou antiretrovírusovou terapiou je zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (combination antiretroviral therapy, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa typicky pozorovali počas prvých týždňov alebo mesiacov po nasadení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Akékoľvek príznaky zápalu sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má nasadiť liečba.

Boli zaznamenané aj autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívacie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Antacidá

Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a horčík viedlo k zníženým plazmatickým hladinám raltegraviru. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Rifampicín

Pri súbežnom podávaní raltegraviru so silnými induktormi uridíndifosfátglukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 (napr. rifampicín) je potrebná opatnosť. Rifampicín znižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vplyv na účinnosť raltegraviru nie je známy. Ak sa však nedá vyhnúť súbežnému podávaniu s rifampicínom, môže sa u dospelých zvážiť zdvojnásobenie dávky raltegraviru. Neexistujú údaje poskytujúce návod na súbežné podávanie raltegraviru s rifampicínom u pacientov mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.5).

Myopatia a rabdomyolýza

Bola hlásená myopatia a rabdomyolýza. U pacientov, ktorí v minulosti mali myopatiu alebo rabdomyolýzu alebo majú akékoľvek predurčujúce faktory vrátane iných liekov spojených s týmito stavmi, je potrebné používať s opatnosťou (pozri časť 4.8).

Závažné kožné reakcie a reakcie z precitlivenosti

U pacientov užívajúcich raltegravir boli hlásené závažné, potenciálne život ohrozujúce a fatálne kožné reakcie, vo väčšine prípadov súbežne s inými liekmi spojenými s týmito reakciami. Tieto reakcie zahŕňajú prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy. Hlásené boli tiež reakcie z precitlivenosti a boli charakterizované vyrážkou, organickými nálezmi a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane zlyhania pečene. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky závažných kožných reakcií alebo reakcií z precitlivenosti (zahŕňajúce avšak nie obmedzené na závažnú kožnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú nevoľnosť, únavu, bolesť svalov a kĺbov, pľuzgiere, ranky v ústach, konjunktivitídu, opuch tváre, hepatitídu, eozinofiliu, angioedém), okamžite ukončíte podávanie raltegraviru alebo iných podozrivých liečiv. Má sa sledovať klinický stav vrátane pečenej aminotransferáz a má sa začať s vhodnou liečbou. Oddialenie ukončenia liečby raltegravírom alebo inými podozrivými liečivami po objavení sa závažnej vyrážky môže viesť k život ohrozujúcej reakcii.

Vyrážka

U pacientov predtým liečených režimom obsahujúcim raltegravir a darunavir, sa častejšie vyskytla vyrážka ako u pacientov dostávajúcich raltegravir bez darunaviru alebo darunavir bez raltegraviru (pozri časť 4.8).

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie *in vitro* ukazujú, že raltegravir nie je substrátom enzýmov cytochrómu P450 (CYP), neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A, neinhibuje UDP glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 a 2B7, neindukuje CYP3A4 a neinhibuje transport sprostredkovaný P-glykoproteínom. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že raltegravir bude mať vplyv na farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo P-glykoproteínu.

Na základe *in vitro* a *in vivo* štúdií je raltegravir eliminovaný najmä metabolizáciou cez glukuronidačnú dráhu sprostredkovanú UGT1A1.

Vo farmakokinetike raltegraviru sa pozorovala značná inter- a intraindividuálna variabilita.

Vplyv raltegraviru na farmakokinetiku iných liečiv

V interakčných štúdiách nemal raltegravir klinicky významný vplyv na farmakokinetiku etravirínu, maraviroku, tenofovir-dizoproxilfumarátu, hormonálnych kontraceptív, metadónu, midazolamu alebo bocepreviru.

V niektorých štúdiách viedlo súbežné podávanie raltegraviru s darunavirom k miernemu zníženiu plazmatických koncentrácií darunaviru; mechanizmus tohto účinku nie je známy. Vplyv raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru sa však nezdá byť klinicky významný.

Vplyv iných liečiv na farmakokinetiku raltegraviru

Vzhľadom na to, že sa raltegravir primárne metabolizuje UGT1A1, pri súbežnom podávaní raltegraviru so silnými induktormi UGT1A1 (napr. rifampicínom) je potrebná opatrnosť. Rifampicín znižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vplyv na účinnosť raltegraviru nie je známy. Ak sa však nedá vyhnúť súbežnému podávaniu s rifampicínom, môže sa u dospelých zväziť zdvojnásobenie dávky raltegraviru. Neexistujú údaje poskytujúce návod na súbežné podávanie raltegraviru s rifampicínom u pacientov mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.4). Vplyv iných silných induktorov enzýmov metabolizujúcich liečivá, ako je fenytoín a fenobarbital, na UGT1A1 nie je známy. Menej silné induktory (napr. efavirenz, nevirapín, etravirín, rifabutín, glukokortikoidy, ľubovník bodkovaný, pioglitazón) sa môžu používať s odporúčanou dávkou raltegraviru.

Súbežné podávanie raltegraviru s liekmi, o ktorých sa vie, že sú silnými inhibítormi UGT1A1 (napr. atazanavir), môže zvýšiť plazmatické hladiny raltegraviru. Slabšie inhibítory UGT1A1 (napr. indinavir, sachinavir) môžu tiež zvýšiť plazmatické hladiny raltegraviru, ale v menšej miere ako atazanavir. Ďalej môže plazmatické hladiny raltegraviru zvýšiť tenofovir-dizoproxilfumarát, mechanizmus tohto účinku však nie je známy (pozri tabuľku 1). V klinických skúšaniach užívala veľká časť pacientov v rámci optimalizovaných základných režimov atazanavir a/alebo tenofovir-dizoproxilfumarát, liečivá, ktoré vedú k zvýšeniu plazmatických hladín raltegraviru. Bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov užívajúcich atazanavir a/alebo tenofovir-dizoproxilfumarát bol vo všeobecnosti podobný bezpečnostnému profilu pacientov, ktorí neužívali tieto liečivá. Preto nie je potrebná úprava dávky.

Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi dvojmocné kationy kovov môže cheláciou znížiť absorpciu raltegraviru, čo má za následok pokles plazmatických hladín raltegraviru. Užitie antacida obsahujúceho hliník alebo horčík do 6 hodín od podania raltegraviru výrazne znížilo plazmatické hladiny raltegraviru. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa preto neodporúča. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi uhličitan vápenatý znižuje plazmatické hladiny raltegraviru; táto interakcia sa však nepovažuje za klinicky významnú. Preto, ak sa raltegravir súbežne podáva s antacidami obsahujúcimi uhličitan vápenatý, nie je potrebná úprava dávky.

Súbežné podávanie raltegraviru s inými liečivami, ktoré zvyšujú pH v žalúdku (napr. omeprazol a famotidín), môže zvýšiť rýchlosť absorpcie raltegraviru a viesť k zvýšeným plazmatickým hladinám raltegraviru (pozri tabuľku 1). Bezpečnostné profily v podskupine pacientov v skúšaniach fázy III užívajúcich inhibítory protónovej pumpy alebo blokátory H₂-receptora boli porovnateľné s bezpečnostnými profilmi u pacientov, ktorí tieto antacida neužívali. Pri užívaní inhibítorov protónovej pumpy alebo blokátorov H₂-receptora sa preto nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Všetky interakčné štúdie sa vykonali u dospelých.

Tabuľka 1

Údaje o farmakokinetických interakciách

Liečivá podľa terapeutick^{ej} oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibítory proteázy (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 41 % C _{12h} raltegraviru ↑ 77 % C _{max} raltegraviru ↑ 24 % (inhibícia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.

Liečivá podľa terapeutickej oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 24 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 55 % C _{max} raltegraviru ↓ 18 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↓ 36 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 21 % C _{max} raltegraviru ↓ 36 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
etravirín (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 10 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 34 % C _{max} raltegraviru ↓ 11 % (indukcia UGT1A1) AUC etravirínu ↑ 10 % C _{12 h} etravirínu ↑ 17 % C _{max} etravirínu ↑ 4 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani etravirínu.
<i>Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy</i>		
tenofovir-dizoproxilfumarát (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 49 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 3 % C _{max} raltegraviru ↑ 64 % (mechanizmus interakcie neznámy) AUC tenofovuru ↓ 10 % C _{24 h} tenofovuru ↓ 13 % C _{max} tenofovuru ↓ 23 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani tenofovir-dizoproxilfumarátu.
<i>Inhibítory CCR5</i>		
maravirok (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 37 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 28 % C _{max} raltegraviru ↓ 33 % (mechanizmus interakcie neznámy) AUC maraviroku ↓ 14 % C _{12 h} maraviroku ↓ 10 % C _{max} maraviroku ↓ 21 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani maraviroku.
HCV ANTIVIROTIKÁ		
<i>Inhibítory proteázy NS3/4A (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↑ 4 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 25 % C _{max} raltegraviru ↑ 11 % (mechanizmus interakcie neznámy)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani bocepreviru.

Liečivá podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIMIKROBIÁLNE LIEČIVÁ		
<i>Antimykobakteriálne liečivá</i>		
rifampicín (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↓ 40 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 61 % C _{max} raltegraviru ↓ 38 % (indukcia UGT1A1)	Rifampicín znižuje plazmatické hladiny raltegraviru. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu s rifampicínom, môže sa zvážiť zdvojnásobenie dávky raltegraviru (pozri časť 4.4).
SEDATÍVA		
midazolam (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC midazolamu ↓ 8 % C _{max} midazolamu ↑ 3 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani midazolamu. Tieto výsledky ukazujú, že raltegravir nie je induktor ani inhibitor CYP3A4, a preto sa pri raltegravire nepredpokladá, že ovplyvní farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4.
ANTACIDÁ OBSAHUJÚCE KATIÓN KOVOV		
antacidum obsahujúce hliník a hydroxid horečnatý (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 49 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 63 % C _{max} raltegraviru ↓ 44 % <u>2 hodiny pred podaním raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 51 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 56 % C _{max} raltegraviru ↓ 51 % <u>2 hodiny po podaní raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 30 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 57 % C _{max} raltegraviru ↓ 24 % <u>6 hodín pred podaním raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 13 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 50 % C _{max} raltegraviru ↓ 10 % <u>6 hodín po podaní raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 11 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 49 % C _{max} raltegraviru ↓ 10 % (chelácia katiónov kovov)	Antacidá obsahujúce hliník a horčík znižujú plazmatické hladiny raltegraviru. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa neodporúča.
antacidum obsahujúce uhličitan vápenatý (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 55 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 32 % C _{max} raltegraviru ↓ 52 % (chelácia katiónov kovov)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.

Liečivá podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Ďalšie KATIÓNY KOVOV		
Solí železa	Očakáva sa: AUC raltegraviru ↓ (chelácia katiónov kovov)	Keďže pri súbežnom podávaní solí železa sa očakáva zníženie plazmatických hladín raltegraviru, užitie solí železa najmenej dve hodiny po podaní raltegraviru môže pomôcť obmedziť tento účinok.
BLOKÁTORY H₂-RECEPTORA A INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY		
omeprazol (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 37 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 24 % C _{max} raltegraviru ↑ 51 % (zvýšená rozpustnosť)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
famotidín (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 44 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 6 % C _{max} raltegraviru ↑ 60 % (zvýšená rozpustnosť)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA		
etinylestradiol norelgestromín (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC etinylestradiolu ↓ 2 % C _{max} etinylestradiolu ↑ 6 % AUC norelgestromínu ↑ 14 % C _{max} norelgestromínu ↑ 29 %	Nie je potrebná úprava dávkovania raltegraviru ani hormonálnych kontraceptív (na báze estrogénu a/alebo progesterónu).
OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ		
metadón (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC metadónu ↔ C _{max} metadónu ↔	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani metadónu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien vystavených raltegraviru 400 mg dvakrát denne počas prvého trimestra (viac ako 1 000 prospektívne sledovaných ukončených gravidít) nepoukazuje na malformačnú toxicitu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Malé množstvo údajov u gravidných žien vystavených raltegraviru 400 mg dvakrát denne počas druhého a/alebo tretieho trimestra (300 až 1 000 prospektívne sledovaných ukončených gravidít) nepoukazuje na zvýšené riziko fetálnej/neonatólnej toxicity.

Raltegravir 400 mg dvakrát denne sa môže používať počas gravidity, ak si to klinický stav vyžaduje.

Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou

Aby bolo možné monitorovať účinky na matku-plod u pacientok, u ktorých došlo k neúmyselnému podaniu raltegraviru počas gravidity, bol založený Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou. Lekári sú nabádaní registrovať pacientky v tomto registri.

Ako všeobecné pravidlo pri rozhodovaní o použití antiretrovírusových liečiv na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa majú na stanovenie bezpečnosti pre plod vziať do úvahy údaje u zvierat, ako aj klinická skúsenosť u gravidných žien.

Dojčenie

Raltegravir/metabolity sa vylučujú do ľudského mlieka v takom rozsahu, že účinok u dojčených novorodencov/dojčiat je pravdepodobný. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie raltegraviru/metabolitov do mlieka (podrobné informácie, pozri časť 5.3).

Riziko pre novorodencov/dojčatá nie je možné vylúčiť.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

Pri dávkach do 600 mg/kg/deň, ktoré viedli k 3-násobne vyššej expozícii, ako je expozícia pri odporúčaných dávkach pre ľudí, sa u samcov a samíc potkana nepozoroval žiadny účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov sa počas liečby režimami obsahujúcimi raltegravir hlásil závrat. Závrat môže ovplyvniť schopnosť niektorých pacientov viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V randomizovaných klinických skúšaní sa raltegravir 400 mg dvakrát denne podával v kombinácii s fixnými alebo optimalizovanými základnými liečebnými režimami predtým neliečeným dospelým (N=547) a dospelým, ktorí už mali skúsenosť s liečbou (N=462) po dobu 96 týždňov. Ďalších 531 predtým neliečených dospelých dostávalo raltegravir 1 200 mg jedenkrát denne s emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilfumarátom po dobu 96 týždňov. Pozri časť 5.1.

Počas liečby boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami bolesť hlavy, nauzea a bolesť brucha. Najčastejšie hlásenou závažnou nežiaducou reakciou bol syndróm imunitnej reaktívácie a vyrážka. V klinických skúšaní boli miery ukončenia liečby raltegravírom v dôsledku nežiaducich reakcií 5 % alebo menej.

Pri používaní raltegraviru 400 mg dvakrát denne po uvedení na trh bola menej často hlásenou závažnou nežiaducou reakciou rabdomyolýza.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré považoval skúšajúci za kauzálne súvisiace s raltegravírom (samotným alebo v kombinácii s inou ART) ako aj nežiaduce reakcie stanovené pri sledovaní lieku po uvedení na trh, sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov. Frekvencie výskytu sú definované ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie Raltegravir (samotný alebo v kombinácii s inou ART)
Infekcie a nákazy	Menej časté	genitálny herpes, folikulitída, gastroenteritída, herpes simplex, infekcia herpes vírusom, herpes zoster, chrípka, absces lymfatickej uzliny, molluscum contagiosum, nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	kožný papilóm

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie Raltegravir (samotný alebo v kombinácii s inou ART)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	anémia, anémia z nedostatku železa, bolesť lymfatickej uzliny, lymfadenopatia, neutropénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	syndróm imunitnej reaktívacie, precitlivosť na liečivo, precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	znížená chuť do jedla
	Menej časté	kachexia, diabetes mellitus, dyslipidémia, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hyperlipidémia, hyperfágia, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, porucha telesného tuku
Psychické poruchy	Časté	neobvyklé sny, insomniá, nočná mora, abnormálne správanie, depresia
	Menej časté	mentálna porucha, pokus o suicídium, anxieta, stav zmätenosti, depresívna nálada, veľká depresia, stredná insomniá, zmena nálady, záchvat paniky, porucha spánku, suicidálne myšlienky, suicidálne správanie (obzvlášť u pacientov s psychickým ochorením v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Časté	závrat, bolesť hlavy, psychomotorická hyperaktivita
	Menej časté	amnézia, syndróm karpálneho tunela, kognitívna porucha, porucha pozornosti, posturálny závrat, porucha chuti, hypersomniá, hypostézia, letargia, porucha pamäti, migréna, periférna neuropatia, parestézia, somnolencia, tenzná bolesť hlavy, tras, slabá kvalita spánku
Poruchy oka	Menej časté	porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
	Menej časté	tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	palpitácie, sinusová bradykardia, ventrikulárne extrasystoly
Poruchy ciev	Menej časté	nával tepla, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	dysfónia, epistaxa, nazálna kongescia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	abdominálna distenzia, bolesť brucha, hnačka, flatulencia, nauzea, vracanie, dyspepsia
	Menej časté	gastritída, abdominálny diskomfort, bolesť v hornej časti brucha, citlivosť v oblasti brucha, anorektálny diskomfort, zápcha, sucho v ústach, diskomfort v epigastriu, erozívna duodenitída, eruktácia, gastroezofágová refluxová choroba, gingivitída, glositída, odynofágia, akútna pankreatitída, peptický vred, krvácanie z rekta
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	hepatitída, hepatálna steatóza, alkoholická hepatitída, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka
	Menej časté	akné, alopecia, akneiformná dermatitída, suchá koža, erytém, ochabnutie tváre, hyperhidróza, lipoatrofia, získaná lipodystrofia, lipohypertrofia, nočné potenie, prurigo, pruritus, generalizovaný pruritus, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pruritická vyrážka, kožná lézia, urtikária, xeroderma, Stevensov-Johnsonov syndróm, liekový exantém s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie Raltegravir (samotný alebo v kombinácii s inou ART)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	artralgia, artritída, bolesť chrbta, bolesť v boku, muskuloskeletálna bolesť, myalgia, bolesť krku, osteopénia, bolesť v končatine, tendonitída, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	zlyhanie obličiek, nefritída, nefrolitiáza, noktúria, renálna cysta, porucha funkcie obličiek, tubulointersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	erektálna dysfunkcia, gynekomastia, príznaky menopauzy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	asténia, únava, pyrexia
	Menej časté	diskomfort v hrudníku, triaška, opuch tváre, zväčšenie tukového tkaniva, pocit nervozity, nevoľnosť, submandibulárna masa, periférny edém, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zvýšenie alanínaminotransferázy, atypické lymfocyty, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie triglyceridov v krvi, zvýšenie lipázy, zvýšená hladina pankreatickej amylázy v krvi
	Menej časté	zníženie absolútneho počtu neutrofilov, zvýšenie alkalického fosfatázy, zníženie albumínu v krvi, zvýšenie amylázy v krvi, zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie glukózy v krvi, zvýšenie močovínového dusíka v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy, zvýšenie krvnej glukózy nalačno, prítomnosť glukózy v moči, zvýšenie vysokodenzitného lipoproteínu, zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru, zvýšenie nízkodenzitného lipoproteínu, zníženie počtu trombocytov, prítomnosť erytrocytov v moči, zväčšenie obvodu pása, zvýšenie hmotnosti, zníženie počtu leukocytov
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	náhodné predávkovanie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, aj u predtým neliečených pacientov, a ktorým bol nasadený raltegravir spolu s inými antiretrovírusovými liečivami, bola hlásená rakovina. Jednalo sa o špecifické typy a výskyt rakoviny, aké sa očakávajú u vysoko imunodeficientnej populácie. Riziko vzniku rakoviny bolo v týchto štúdiách podobné v skupinách dostávajúcich raltegravir a v skupinách dostávajúcich porovnané liečivá.

U pacientov liečených raltegravirom sa pozorovali abnormálne laboratórne hodnoty kreatínkinázy stupňa 2-4. Bola hlásená myopatia a rabdomyolýza. U pacientov, ktorí v minulosti mali myopatiu alebo rabdomyolýzu alebo majú akékoľvek predurčujúce faktory vrátane iných liekov spojených s týmito stavmi, je potrebné používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli zaznamenané aj autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba

a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Pri každej z nasledovných klinických nežiaducich reakcií sa objavil minimálne jeden závažný výskyt: genitálny herpes, anémia, syndróm imunitnej reaktívácie, depresia, mentálna porucha, pokus o suicídium, gastritída, hepatitída, zlyhanie obličiek, náhodné predávkovanie.

V klinických štúdiách pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, sa v režimoch obsahujúcich raltegravir a darunavir v porovnaní s režimami obsahujúcimi raltegravir bez darunaviru alebo darunavir bez raltegraviru častejšie pozorovala vyrážka, bez ohľadu na príčinu jej vzniku. Vyrážka, ktorá sa podľa názoru skúšajúceho považovala za súvisiacu s liekom, sa objavila v podobných mierach výskytu. Miery výskytu vyrážky upravené na expozíciu (všetky príčiny) boli 10,9 pri raltegravire + darunavire, 4,2 pri raltegravire bez darunaviru a 3,8 pri darunavire bez raltegraviru na 100 pacientorokov (PYR) a miery výskytu vyrážky súvisiacej s liekom boli 2,4 pri raltegravire + darunavire, 1,1 pri raltegravire bez darunaviru a 2,3 pri darunavire bez raltegraviru na 100 PYR. Vyrážky pozorované v klinických štúdiách boli mierne až stredne závažné a nevedli k vysadeniu liečby (pozri časť 4.4).

Pacienti súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

V klinických skúšaní sa raltegravírom v kombinácii s inými liečivami proti HIV-1 liečilo 79 pacientov súbežne infikovaných hepatitídou B, 84 pacientov súbežne infikovaných hepatitídou C a 8 pacientov súbežne infikovaných hepatitídou B a C. Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil raltegraviru u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C podobný profilu u pacientov bez súbežnej infekcie vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C, hoci miery abnormalít AST a ALT boli o niečo vyššie v podskupine súbežne infikovanej vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C.

U pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, sa abnormálne laboratórne hodnoty stupňa 2 alebo vyššieho, čo vyjadruje stupeň zhoršenia oproti východiskovým hodnotám AST, ALT alebo celkového bilirubínu, vyskytli v 96. týždni u 29 %, 34 %, resp. 13 % súbežne infikovaných pacientov liečených raltegravírom, oproti 11 %, 10 %, resp. 9 % všetkých ostatných pacientov liečených raltegravírom. U predtým neliečených pacientov sa abnormálne laboratórne hodnoty stupňa 2 alebo vyššieho, čo vyjadruje stupeň zhoršenia oproti východiskovým hodnotám AST, ALT alebo celkového bilirubínu, vyskytli v 240. týždni u 22 %, 44 %, resp. 17 % súbežne infikovaných pacientov liečených raltegravírom, oproti 13 %, 13 %, resp. 5 % všetkých ostatných pacientov liečených raltegravírom.

Pediatrická populácia

Deti a dospelávajúci vo veku od 2 do 18 rokov

Raltegravir sa skúmal u 126 detí a dospelávajúcích infikovaných HIV-1 vo veku od 2 do 18 rokov so skúsenosťou s antiretrovírusovou liečbou v kombinácii s inými antiretrovírusovými liečivami v štúdiu IMPAACT P1066 (pozri časti 5.1 a 5.2). 96 zo 126 pacientov dostávalo odporúčanú dávku raltegraviru.

U týchto 96 detí a dospelávajúcích boli frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom do 48. týždňa porovnateľné s nežiaducimi reakciami, ktoré sa pozorovali u dospelých.

U jedného pacienta sa vyskytli klinické nežiaduce reakcie psychomotorickej hyperaktivity 3. stupňa, abnormálne správanie a insomnia, ktoré súviseli s liekom; u jedného pacienta sa objavila závažná alergická vyrážka 2. stupňa súvisiaca s liekom.

U jedného pacienta sa objavili laboratórne abnormality, hladiny AST 4. stupňa a hladiny ALT 3. stupňa, ktoré súviseli s liekom a ktoré sa považovali za závažné.

Dojčatá a batolátá vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky

Raltegravir sa tiež skúmal u 26 dojčiat a batoliat infikovaných HIV-1 vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky v kombinácii s inými antiretrovírusovými liečivami v štúdiu IMPAACT P1066 (pozri časti 5.1 a 5.2).

U týchto 26 dojčiat a batoliat boli frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom do 48. týždňa porovnateľné s nežiaducimi reakciami, ktoré sa pozorovali u dospelých.

U jedného pacienta sa vyskytla závažná alergická vyrážka 3. stupňa súvisiaca s liekom, ktorá viedla k ukončeniu liečby.

Novorodenci vystavení HIV-1

V IMPAACT P1110 (pozri časť 5.2) boli novorodenci, ktorí boli vhodní na zaradenie, narodení v gestačnom veku najmenej 37 týždňov a vážili najmenej 2 kg. Šestnásť novorodencov dostalo 2 dávky Isentressu v prvých dvoch týždňoch svojho života a 26 novorodencov dostávalo Isentress každý deň počas 6 týždňov; všetci boli sledovaní počas 24 týždňov. Nevyskytli sa žiadne klinické nežiaduce udalosti súvisiace s liekom a vyskytli sa tri laboratórne nežiaduce udalosti súvisiace s liekom (jedna prechodná neutropénia stupňa 4 u osoby dostávajúcej liečbu s obsahom zidovudínu na prevenciu prenosu z matky na dieťa (prevention of mother to child transmission, PMTCT) a dve udalosti zvýšenia bilirubínu (jedna stupňa 1 a druhá stupňa 2) považované za nezávažné a nevyžadujúce špeciálnu liečbu).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

O liečbe predávkovania raltegravirom nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie.

V prípade predávkovania sa odporúča vykonať štandardné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný materiál z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie (vrátane vyhotovenia elektrokardiogramu) a ak je to potrebné, nasadiť podpornú liečbu. Treba vziať do úvahy, že raltegravir je na klinické použitie vo forme draselnej soli. Nie je známe, do akej miery je raltegravir dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory integrázy, ATC kód: J05AJ01

Mechanizmus účinku

Raltegravir je inhibítor prenosu reťazcov integrázou účinný proti vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV-1). Raltegravir inhibuje katalytickú aktivitu integrázy, enzýmu kódovaného HIV, ktorý je potrebný na vírusovú replikáciu. Inhibícia integrázy zabraňuje kovalentnému vloženiu alebo integrácii genómu HIV do genómu hostiteľskej bunky. Genómy HIV, ktoré sa nedokážu včleniť, nemôžu riadiť tvorbu nových infekčných vírusových častíc, takže inhibícia integrácie zabraňuje šíreniu vírusovej infekcie.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Raltegravir v koncentráciách 31 ± 20 nmol/l viedol k 95 % inhibícii (IC_{95}) replikácie HIV-1 (v porovnaní s neliečenou kultúrou infikovanou vírusom) v ľudských T-lymfoidných bunkových kultúrach infikovaných na bunkovú líniu adaptovaným HIV-1 variantom H9IIIB. Okrem toho raltegravir inhiboval vírusovú replikáciu v kultúrach mitogénom aktivovaných ľudských mononukleárov z periférnej krvi infikovaných rôznymi primárnymi klinickými izolátmi HIV-1 vrátane izolátov z 5 podtypov non-B a izolátov rezistentných voči inhibítorom reverznej transkriptázy a inhibítorom proteázy. V teste s jedným cyklom infekcie raltegravir inhiboval infekciu 23 izolátmi HIV reprezentujúcimi 5 podtypov non-B a 5 cirkulujúcich rekombinantných foriem s hodnotami IC_{50} v rozsahu od 5 do 12 nmol/l.

Rezistencia

Väčšina vírusov izolovaných od pacientov, u ktorých raltegravir zlyhal, mala vysokú úroveň rezistencie voči raltegraviru vyplývajúcu z prítomnosti dvoch alebo viacerých mutácií v integráze. Väčšina mala charakteristickú mutáciu 155. aminokyseliny (N155 zamenená za H), 148. aminokyseliny (Q148 zamenená za H, K alebo R) alebo 143. aminokyseliny (Y143 zamenená za H, C alebo R), popri jednej alebo viacerých ďalších mutáciách integrázy (napr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Charakteristické mutácie znižovali citlivosť vírusu voči raltegraviru a prítomnosť ďalších mutácií mala za následok ďalší pokles citlivosti voči raltegraviru. Faktory, ktoré znižovali pravdepodobnosť vzniku rezistencie, zahŕňali nižšiu základnú vírusovú záťaž a použitie iných účinných antiretrovírusových liečiv. Mutácie spôsobujúce rezistenciu na raltegravir vo všeobecnosti spôsobujú aj rezistenciu na elvitegravir, inhibítor prenosu reťazcov integrázou. Mutácie 143. aminokyseliny spôsobujú väčšiu rezistenciu na raltegravir ako na elvitegravir a mutácia E92Q spôsobuje väčšiu rezistenciu na elvitegravir ako na raltegravir. Pri vírusoch s mutáciou 148. aminokyseliny spolu s jednou alebo viacerými inými mutáciami rezistencie na raltegravir sa môže vyskytovať aj klinicky významná rezistencia na dolutegravir.

Klinická skúsenosť

Dôkaz účinnosti raltegraviru bol založený na analýzach 96-týždňových údajov z dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaní (BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2, Protokoly 018 a 019) u dospelých pacientov infikovaných HIV-1, ktorí už mali skúsenosť s antiretrovírusovou liečbou a na analýze 240-týždňových údajov z randomizovaného, dvojito zaslepeného, aktívnym komparátorom kontrolovaného skúšania (STARTMRK, Protokol 021) u dospelých pacientov infikovaných HIV-1 predtým neliečených antiretrovírusovou liečbou.

Účinnosť

Dospelí pacienti, ktorí už mali skúsenosť s liečbou

BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 (multicentrické randomizované dvojito zaslepené placebom kontrolované skúšania) hodnotili bezpečnosť a antiretrovírusovú aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denne oproti placebo v kombinácii s optimalizovanou základnou terapiou (optimised background therapy, OBT) u pacientov infikovaných HIV vo veku 16 rokov a starších s dokumentovanou rezistenciou na minimálne jeden liek v každej z 3 tried (NRTI, NNRTI, PI) antiretrovírusovej terapie. Pred randomizáciou zvolil skúšajúci OBT na základe pacientovej doterajšej liečebnej anamnézy, ako aj na základe východiskového testovania genotypovej a fenotypovej vírusovej rezistencie.

Demografia (pohlavie, vek a rasa) a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi skupinami dostávajúcimi raltegravir 400 mg dvakrát denne a placebo porovnateľné. Pacienti boli v minulosti vystavení mediánu 12 antiretrovírotík počas mediánu 10 rokov. V rámci OBT sa použil medián 4 ART.

Výsledky 48-týždňových a 96-týždňových analýz

Stále výsledky (48. týždeň a 96. týždeň) u pacientov s odporúčanou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denne zo zlúčených štúdií BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 sú znázornené v tabuľke 2.

Tabuľka 2
Výsledky účinnosti v 48. a 96. týždni

Parameter	48. týždeň		96. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)
BENCHMRK 1 a 2 zlučené				
Percento HIV-RNA <400 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100 000 kópií/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 buniek/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Skóre citlivosti (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 a vyššie	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Percento HIV-RNA <50 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100 000 kópií/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 buniek/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Skóre citlivosti (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 a vyššie	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

BENCHMRK 1 a 2 zlučené	48. týždeň		96. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)
Priemerná zmena počtu CD4 buniek (95 % IS), bunky/mm³				
Všetci pacienti [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤100 000 kópií/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
>200 buniek/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Skóre citlivosti (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 a vyššie	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Pacient, ktorý nedokončil štúdiu, sa posudzuje ako zlyhanie: pacienti, ktorí predčasne prerušili, sú následne pokladaní za neúspešných. Hlásené je percento pacientov s odpoveďou a príslušný 95 % interval spoľahlivosti (IS).

[‡] Na analýzu podľa prognostických faktorov sa pre percentá <400 a 50 kópií/ml virologické zlyhanie prenášali (carried forward). Pre priemerné zmeny počtu CD4 sa na virologické zlyhanie použila metóda prenosu východiskovej hodnoty (baseline-carry-forward).

[§] Skóre genotypovej citlivosti (GSS) bolo definované ako súčet perorálnych ART v optimalizovanej základnej terapii (OBT), na ktoré vírusový izolát pacienta vykazoval genotypovú citlivosť na základe testu genotypovej rezistencie. Použitie enfuvirtidu v OBT u pacientov, ktorí nemali predchádzajúcu skúsenosť s enfuvirtidom, sa počítalo ako jeden účinný liek v OBT. Podobne sa použitie darunaviru v OBT u pacientov doposiaľ neliečených darunavirom počítalo ako jeden účinný liek v OBT.

Raltegravir dosiahol virologické odpovede (pri použití prístupu: pacient, ktorý nedokončil=zlyhanie) HIV RNA <50 kópií/ml v 16. týždni u 61,7 % pacientov, v 48. týždni u 62,1 % pacientov a v 96. týždni u 57,0 %. U niektorých pacientov došlo medzi 16. a 96. týždňom k opätovnému vírusovému nárastu. Faktory spojené so zlyhaním zahŕňajú vysokú počiatočnú vírusovú záťaž a OBT, ktorá nezahŕňala minimálne jedno účinné liečivo.

Prechod na raltegravir

Štúdie SWITCHMRK 1 a 2 (Protokoly 032 a 033) hodnotili pacientov infikovaných HIV, ktorí dostávali supresívnu (skrining HIV RNA <50 kópií/ml; stabilný režim >3 mesiace) terapiu s lopinavirom 200 mg (+) ritonavírom 50 mg 2 tablety dvakrát denne plus najmenej 2 nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, a randomizovali ich v pomere 1:1 tak, aby pokračovali v užívaní lopinaviru (+) ritonaviru 2 tablety dvakrát denne (n=174, resp. n=178) alebo sa lopinavir (+) ritonavir nahradili raltegravirom 400 mg dvakrát denne (n=174, resp. n=176). Pacienti s virologickým zlyhaním v anamnéze neboli vylúčení a počet predchádzajúcich antiretrovírusových terapií nebol obmedzený.

Tieto štúdie boli ukončené po primárnej analýze účinnosti v 24. týždni, pretože sa im nepodarilo preukázať neinferioritu raltegraviru oproti lopinaviru (+) ritonaviru. V oboch štúdiách sa v 24. týždni supresia HIV RNA na menej ako 50 kópií/ml udržala u 84,4 % pacientov v skupine s raltegravirom oproti 90,6 % v skupine s lopinavirom (+) ritonavírom (pacienti, ktorí nedokončili štúdiu = zlyhanie). O potrebe podávať raltegravir s dvoma ďalšími účinnými liečivami pozri časť 4.4.

Predtým neliečení dospelí pacienti

V STARTMRK (multicentrické randomizované, dvojito zaslepené, aktívnym komparátorom kontrolované skúšanie) sa hodnotila bezpečnosť a antiretrovírusová aktivita raltegraviru 400 mg dvakrát denne oproti efavirenzu 600 mg večer pred spaním, v kombinácii s emtricitabínom (+) tenofovir-dizoproxilfumarátom, u predtým neliečených pacientov infikovaných HIV s HIV RNA >5 000 kópií/ml. Randomizácia bola stratifikovaná podľa skriningu hladiny HIV RNA ($\leq 50\,000$ kópií/ml a $>50\,000$ kópií/ml) a podľa infekcie hepatitídou B alebo C (pozitívna alebo negatívna).

Demografia (pohlavie, vek a rasa) a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi skupinou užívajúcou raltegravir 400 mg dvakrát denne a skupinou, ktorá užívala efavirenz 600 mg večer pred spaním, porovnateľné.

Výsledky 48-týždňových a 240-týždňových analýz

Pokiaľ ide o primárny cieľový ukazovateľ účinnosti, podiel pacientov, ktorí dosiahli HIV RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni, bol 241/280 (86,1 %) v skupine užívajúcej raltegravir a 230/281 (81,9 %) v skupine užívajúcej efavirenz. Terapeutický rozdiel (raltegravir – efavirenz) bol 4,2 % s príslušným 95 % IS (-1,9, 10,3), čo potvrdzuje, že raltegravir nie je inferiorný oproti efavirenzu (p-hodnota pre neinferioritu <0,001). Terapeutický rozdiel (raltegravir – efavirenz) v 240. týždni bol 9,5 %, s príslušným 95 % IS (1,7, 17,3). Výsledky v 48. týždni a 240. týždni u pacientov užívajúcich odporúčanú dávku raltegraviru 400 mg dvakrát denne zo štúdie STARTMRK sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3

Výsledky účinnosti v 48. a 240. týždni

Štúdia STARTMRK	48. týždeň		240. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)
Percento HIV-RNA <50 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤100 000 kópií/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
>200 buniek/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Vírusový podtyp vetvy B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
nepatriaci do vetvy B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Priemerná zmena počtu CD4 buniek (95 % IS), bunky/mm³				
Všetci pacienti [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤100 000 kópií/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
>200 buniek/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)

Štúdia STARTMRK		48. týždeň		240. týždeň	
		Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)
Parameter	Vírusový podtyp vetvy B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
	nepatriaci do vetvy B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Pacient, ktorý nedokončil štúdiu, sa posudzuje ako zlyhanie: pacienti, ktorí predčasne prerušili, sú následne pokladaní za neúspešných. Hlásené je percento pacientov s odpoveďou a príslušný 95 % interval spoľahlivosti (IS).

‡ Na analýzu podľa prognostických faktorov sa pre percentá <50 a 400 kópií/ml virologické zlyhanie prenášali (carried forward). Pre priemerné zmeny počtu CD4 sa na virologické zlyhanie použila metóda prenosu východiskovej hodnoty (baseline-carry-forward).

Poznámky: Analýza vychádza zo všetkých dostupných údajov.
Raltegravir a efavirenz sa podávali s emtricitabínom (+) tenofovir-dizoproxilfumarátom.

Pediatrická populácia

Deti a dospelávajúci vo veku od 2 do 18 rokov

IMPAACT P1066 je otvorené multicentrické skúšanie fázy I/II na zhodnotenie farmakokinetického profilu, bezpečnosti, znášateľnosti a účinnosti raltegraviru u detí infikovaných HIV. Do tejto štúdie bolo zaradených 126 detí a dospelávajúcich vo veku od 2 do 18 rokov so skúsenosťou s liečbou. Pacienti boli rozdelení podľa veku, zaradili sa najprv dospelávajúci a následne potom mladšie deti. Pacienti dostávali buď 400 mg v liekovej forme tabliet (vek od 6 do 18 rokov) alebo liekovú formu žuvacie tablety (vek od 2 do menej ako 12 rokov). Raltegravir sa podával s optimalizovaným základným režimom.

Úvodné obdobie hľadania dávky zahŕňalo intenzívne farmakokinetické hodnotenie. Výber dávky vychádzal z dosiahnutia podobnej plazmatickej expozície a minimálnej koncentrácie raltegraviru, aké sa pozorovali u dospelých a z akceptovateľnej krátkodobej bezpečnosti. Po výbere dávky boli na posúdenie dlhodobej bezpečnosti, znášateľnosti a účinnosti zaradení ďalší pacienti. 96 zo 126 pacientov dostávalo odporúčanú dávku raltegraviru (pozri časť 4.2).

Tabuľka 4

Východiskové charakteristiky a výsledky účinnosti v 24. a 48. týždni štúdie IMPAACT P1066 (vo veku 2 až 18 rokov)

Parameter	Populácia užívajúca konečnú dávku	
	N = 96	
Demografia		
Vek (roky), medián [rozsah]	13 [2 – 18]	
Mužské pohlavie	49 %	
Rasa		
Kaukazský typ	34 %	
Černosi	59 %	
Východiskové charakteristiky		
Plazmatická HIV-1 RNA (log ₁₀ kópie/ml), priemer [rozsah]	4,3 [2,7 - 6]	
Počet CD4 buniek (bunky/mm ³), medián [rozsah]	481 [0 – 2 361]	
Percento CD4, medián [rozsah]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA > 100 000 kópií/ml	8 %	
Kategória B alebo C CDC HIV	59 %	
Predchádzajúce použitie ART podľa triedy		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Odpoveď	24. týždeň	48. týždeň
Dosiahnutý ≥ 1 log ₁₀ pokles HIV RNA oproti východiskovej hodnote alebo < 400 kópií/ml	72 %	79 %
Dosiahnutá HIV RNA < 50 kópií/ml	54 %	57 %
Priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek (%) oproti východiskovým hodnotám	119 buniek/mm ³ (3,8 %)	156 buniek/mm ³ (4,6 %)

Dojčatá a batolátá vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky

Štúdia IMPAACT P1066 tiež zahŕňala dojčatá a batolátá vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky infikované HIV, ktoré predtým dostávali antiretrovírusovú liečbu buď ako profylaxiu na prevenciu prenosu z matky na dieťa (PMTCT) a/alebo v kombinovanej antiretrovírusovej liečbe na liečbu infekcie HIV. Raltegravir sa podával vo forme granulátu na perorálnu suspenziu bez ohľadu na jedlo v kombinácii s optimalizovaným základným režimom, ktorý u dvoch tretín pacientov zahŕňal lopinavir plus ritonavir.

Tabuľka 5

Východiskové charakteristiky a výsledky účinnosti v 24. a 48. týždni štúdie IMPAACT P1066 (vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky)

Parameter	N = 26	
Demografia		
Vek (týždne), medián [rozsah]	28 [4 – 100]	
Mužské pohlavie	65 %	
Rasa		
Kaukazský typ	8 %	
Černosi	85 %	
Východiskové charakteristiky		
Plazmatická HIV-1 RNA (log ₁₀ kópie/ml), priemer [rozsah]	5,7 [3,1 – 7]	
Počet CD4 buniek (bunky/mm ³), medián [rozsah]	1 400 [131 – 3 648]	
Percento CD4, medián [rozsah]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNA > 100 000 kópií /ml	69 %	
Kategória B alebo C CDC HIV	23 %	
Predchádzajúce použitie ART podľa triedy		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
Odpoveď	24. týždeň	48. týždeň
Dosiahnutý ≥ 1 log ₁₀ pokles HIV RNA oproti východiskovej hodnote alebo < 400 kópií/ml	91 %	85 %
Dosiahnutá HIV RNA < 50 kópií/ml	43 %	53 %
Priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek (%) oproti východiskovým hodnotám	500 buniek/mm ³ (7,5 %)	492 buniek/mm ³ (7,8 %)
Virologické zlyhanie	24. týždeň	48. týždeň
Pacient bez odpovede	0	0
Rebounder	0	4
Počet s dostupným genotypom*	0	2

*U jedného pacienta sa vyskytla mutácia v polohe 155.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podali jednotlivé perorálne dávky raltegraviru nalačno, sa preukázalo, že sa raltegravir rýchlo absorbuje s t_{max} približne 3 hodiny po podaní dávky. AUC a C_{max} raltegraviru sa zvyšujú úmerne dávke v rozmedzí dávok 100 mg až 1 600 mg. C_{12h} raltegraviru sa zvyšuje úmerne dávke v rozmedzí dávok 100 až 800 mg a zvyšuje sa o niečo menej, ako je úmerné dávke v rozmedzí dávok 100 mg až 1 600 mg. Dávková proporcionálnosť nebola stanovená u pacientov.

Pri dávkovaní dvakrát denne sa farmakokinetický rovnovážny stav dosahuje rýchlo, približne v priebehu prvých 2 dní užívania lieku. Dochádza len k malej až žiadnej kumulácii v AUC a C_{max} a dokázaná je mierna kumulácia v C_{12h} . Absolútna biologická dostupnosť raltegraviru nebola stanovená.

Raltegravir sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. V pivotných štúdiách bezpečnosti a účinnosti u pacientov infikovaných HIV sa raltegravir podával bez ohľadu na jedlo. Podanie viacnásobných dávok raltegraviru po jedle s miernym obsahom tuku neovplyvnilo AUC raltegraviru v klinicky významnej miere, AUC stúpla o 13 % v porovnaní s podaním nalačno. Po podaní po jedle s miernym obsahom tuku bola C_{12h} raltegraviru o 66 % vyššia a C_{max} o 5 % vyššia ako po podaní nalačno. Podanie raltegraviru po jedle s vysokým obsahom tuku zvýšilo AUC a C_{max} približne dvojnásobne

a C_{12h} 4,1-násobne. Podanie raltegraviru po jedle s nízkym obsahom tuku znížilo AUC o 46 % a C_{max} o 52 %, C_{12h} sa v podstate nezmenila. Zdá sa, že v porovnaní so stavom nalačno potrava zvyšuje farmakokinetickú variabilitu.

Vo farmakokinetike raltegraviru sa celkovo pozorovala značná variabilita. V skúšaní BENCHMRK 1 a 2 sa variačný koeficient (CV) pozorovanej C_{12h} pre interindividuálnu variabilitu = 212 % a CV pre intraindividuálnu variabilitu = 122 %. Zdroje variability môžu zahŕňať rozdiely v podaní spolu s jedlom a súbežne podávanými liekmi.

Distribúcia

V rozsahu koncentrácie 2 až 10 $\mu\text{mol/l}$ sa na ľudské plazmatické proteíny viaže približne 83 % raltegraviru.

Raltegravir rýchlo prechádzal cez placentu u potkanov, ale do mozgu v zreteľnom rozsahu neprenikol.

V dvoch štúdiách pacientov infikovaných HIV-1, ktorí dostávali raltegravir 400 mg dvakrát denne, sa raltegravir ľahko detegoval v cerebrospinálnej tekutine. V prvej štúdii (n = 18) bol medián koncentrácie v cerebrospinálnej tekutine 5,8 % (rozsah od 1 do 53,5 %) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácie. V druhej štúdii (n = 16) bol medián koncentrácie v cerebrospinálnej tekutine 3 % (rozsah od 1 do 61 %) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácie. Tieto mediány podielov sú približne 3- až 6-násobne nižšie ako voľná frakcia raltegraviru v plazme.

Biotransformácia a vylučovanie

Zjavný terminálny polčas raltegraviru je približne 9 hodín s kratším polčasom fázy alfa (~1 hodina) zodpovedným za veľkú časť AUC. Po podaní perorálnej dávky rádioaktívne značeného raltegraviru sa približne 51 % dávky vylúčilo v stolici a 32 % dávky v moči. V stolici bol prítomný iba raltegravir, z ktorého väčšina je pravdepodobne derivovaná z hydrolyzy raltegravir-glukuronidu vylúčeného žlčou, ako sa pozorovalo u predklinických druhov. V moči boli zistené dva komponenty, a to raltegravir a raltegravir-glukuronid, a tvorili približne 9 % (raltegravir) a 23 % (raltegravir-glukuronid) dávky. Hlavnou cirkulujúcou látkou bol raltegravir a predstavoval približne 70 % celkovej rádioaktivity; zostávajúcu rádioaktivitu v plazme predstavoval raltegravir-glukuronid. Štúdie s izoformnými selektívnymi chemickými inhibítormi a cDNA exprimovanými UDP-glukuronozyltransferázami (UGT) ukazujú, že hlavným enzýmom zodpovedným za tvorbu raltegravir-glukuronidu je UGT1A1. Údaje teda poukazujú na to, že hlavným mechanizmom klírensu raltegraviru u ľudí je glukuronidácia sprostredkovaná UGT1A1.

Polymorfizmus UGT1A1

Pri porovnaní 30 osôb s *28/*28 genotypom s 27 osobami s genotypom divokého typu bol pomer geometrických priemerov (90% IS) AUC 1,41 (0,96, 2,09) a pomer geometrických priemerov C_{12h} 1,91 (1,43, 2,55). U osôb, u ktorých je z dôvodu genetického polymorfizmu aktivita UGT1A1 znížená, sa nepovažuje za potrebné upravovať dávku.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Na základe štúdie porovnávajúcej liekovú formu u zdravých dospelých dobrovoľníkov mali žuvacia tableta a granulát na perorálnu suspenziu vyššiu perorálnu biologickú dostupnosť v porovnaní so 400 mg tabletou. V tejto štúdii viedlo podávanie žuvacej tablety s jedlom s vysokým obsahom tuku v priemere k 6 % poklesu AUC, 62 % poklesu C_{max} a 188 % zvýšeniu C_{12hod} v porovnaní s podaním nalačno. Podávanie žuvacej tablety s jedlom s vysokým obsahom tuku nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku raltegraviru a žuvacia tableta sa môže podávať bez ohľadu na jedlo. Účinok jedla na liekovú formu granulát na perorálnu suspenziu sa neskúmal.

Tabuľka 6 uvádza farmakokinetické parametre pri 400 mg tablete, žuvacej tablete a granuláte na perorálnu suspenziu podľa telesnej hmotnosti.

Tabuľka 6
Farmakokinetické parametre raltegraviru IMPAACT P1066
po podaní dávok v časti 4.2 (nezahŕňa novorodencov)

Telesná hmotnosť ^a	Lieková forma	Dávka	N*	Geometrický priemer (% CV [†]) AUC _{0-12 hod} (µmol/l•hod)	Geometrický priemer (% CV [†]) C _{12 hod} (nmol/l)
≥ 25 kg	filmom obalená tableta	400 mg dvakrát denne	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	žuvacia tableta	Dávkovanie na základe telesnej hmotnosti, pozri tabuľky s dávkovaním pre žuvaciu tabletu	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 do menej ako 25 kg	žuvacia tableta	Dávkovanie na základe telesnej hmotnosti, pozri tabuľky s dávkovaním pre žuvaciu tabletu	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 do menej ako 20 kg	perorálna suspenzia	Dávkovanie na základe telesnej hmotnosti, pozri tabuľky s dávkovaním pre granulát na perorálnu suspenziu	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

*Počet pacientov s intenzívnymi farmakokinetickými (FK) výsledkami pri konečnej odporúčanej dávke.
[†]Geometrický koeficient zmeny.

Staršie osoby

V rámci študovaného vekového rozsahu (19 až 84 rokov, s niekoľkými osobami staršími ako 65 rokov) nemal vek klinicky významný vplyv na farmakokinetiku raltegraviru u zdravých osôb a pacientov s infekciou HIV-1.

Pohlavie, rasa a BMI

V súvislosti s pohlavím, rasou alebo indexom telesnej hmotnosti (BMI) u dospelých sa nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely.

Porucha funkcie obličiek

Renálny klírens nezmeneného liečiva je menšinou dráhou eliminácie. U dospelých sa medzi pacientmi s ťažkou renálnou insuficienciou a zdravými osobami nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely (pozri časť 4.2). Pretože nie je známe, do akej miery je raltegravir dialyzovateľný, je potrebné vyhnúť sa podávaniu pred dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Raltegravir je primárne eliminovaný glukuronidáciou v pečeni. U dospelých sa medzi pacientmi so stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou a zdravými osobami nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely. Vplyv ťažkej hepatálnej insuficiencie na farmakokinetiku raltegraviru sa neskúmala (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie toxicity vrátane obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, vývojovej toxicity a juvenilnej toxicity sa s raltegravírom vykonali na myšiach, potkanoch, psoch a králikoch. Účinky pri expozíciách dostatočne presahujúcich klinické expozičné hladiny nepoukazujú na žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Mutagenita

V *in vitro* testoch mikrobiálnej mutagenézy (Ames), *in vitro* metódach alkalického vymývania na detekciu zlomov DNA a *in vitro* a *in vivo* štúdiách chromozómovej aberácie sa nepozoroval dôkaz mutagenity ani genotoxicity.

Karcinogenita

Štúdia karcinogenity raltegraviru u myši nepreukázala žiadny karcinogénny potenciál. Pri najvyšších úrovniach dávok, 400 mg/kg/deň u samíc a 250 mg/kg/deň u samcov, bola systémová expozícia podobná expozícii pri klinickej dávke 400 mg dvakrát denne. U potkanov sa pri dávkach 300 a 600 mg/kg/deň u samíc a 300 mg/kg/deň u samcov zistili tumory (karcinóm skvamóznych buniek) nosa/nosohltana. Táto neoplázia môže byť následkom lokálneho ukladania a/alebo vdychovania liečiva na sliznicu nosa/nosohltana počas perorálneho podávania dávky sondou do žalúdka a následného chronického dráždenia a zápalu. Je pravdepodobné, že pre zamýšľané klinické použitie má obmedzený význam. Pri najvyššej dávke bez pozorovateľných nežiaducich účinkov (NOAEL -, „no observable adverse effect level“) bola systémová expozícia podobná expozícii pri klinickej dávke 400 mg dvakrát denne. Štandardné štúdie genotoxicity hodnotiace mutagenitu a klastogenitu boli negatívne.

Vývojová toxicita

V štúdiách vývojovej toxicity na potkanoch a králikoch nebol raltegravir teratogénny. U plodov samíc potkanov, ktoré boli vystavené raltegraviru v dávkach približne 4,4-násobne vyšších, ako je expozícia pri odporúčanej dávke u ľudí (recommended human dose, RHD) na základe AUC_{0-24 h}, sa pozorovalo mierne zvýšenie incidencie nadpočetných rebier, varianty v normálnom vývojovom procese. Pri 3,4-násobku ľudskej expozície pri RHD sa nepozorovali žiadne účinky na vývoj. Podobné zistenia sa nepozorovali u králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

- mikrokryštalická celulóza
- monohydrát laktózy
- bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý
- hypromelóza 2208
- poloxamér 407
- stearyl fumaran sodný
- stearát horečnatý

Filmový obal

- polyvinylalkohol
- oxid titaničitý
- polyetylén glykol 3350
- mastenec
- červený oxid železitý
- čierny oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú s vysúšadlom na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z vysokodenzitného polyetylénu (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom, indukčným tesnením a vysúšadlom zo silikagélu.

Dostupné sú dve veľkosti balenia: 1 fľaša po 60 tabliet a viacnásobné balenie obsahujúce 180 (3 fľaše po 60) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. mája 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 600 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá 600 mg tableta obsahuje 5,72 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltá oválna tableta s rozmermi 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, na jednej strane s logom spoločnosti MSD a označením „242“ a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ISENTRESS 600 mg filmom obalené tablety sú indikované v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (human immunodeficiency virus, HIV-1) dospelým a pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg (pozri časti 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

S liečbou má začať lekár, ktorý je skúsený v liečbe infekcie HIV.

Dávkovanie

ISENTRESS sa má používať v kombinácii s inými účinnými antiretrovírusovými liečbami (antiretroviral therapies, ART) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dospelí a pediatrická populácia

U dospelých a pediatrických pacientov (s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg) je odporúčané dávkovanie 1 200 mg (dve 600 mg tablety) jedenkrát denne u predtým neliečených pacientov alebo u pacientov vo virologickej supresii pri úvodnom režime lieku ISENTRESS 400 mg dvakrát denne.

Ďalšie dostupné liekové formy a sily:

ISENTRESS je tiež dostupný ako 400 mg tablety na použitie dvakrát denne u dospelých alebo detí a dospievajúcich infikovaných HIV s telesnou hmotnosťou minimálne 25 kg. 400 mg tablety sa nemajú používať na podávanie režimu 1 200 mg jedenkrát denne (prosím oboznámte sa so súhrnom charakteristických vlastností pre 400 mg tablety).

ISENTRESS je tiež dostupný v liekovej forme žuvacie tablety a v liekovej forme granulát na perorálnu suspenziu. Ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností pre žuvacie tablety a granulát na perorálnu suspenziu.

Bezpečnosť a účinnosť raltegraviru u predčasne narodených novorodencov (< 37 týždňov tehotenstva) a novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou (< 2 000 g) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje u tejto populácie a nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Maximálna dávka žuvacích tabliet je 300 mg dvakrát denne. Pretože liekové formy majú odlišné farmakokinetické profily, ani žuvacie tablety a ani granulát na perorálnu suspenziu sa nemajú zamieňať za 400 mg alebo 600 mg tablety (pozri časť 5.2). Žuvacie tablety a granulát na perorálnu suspenziu sa neskúmali u dospievajúcich (12 až 18 rokov) alebo dospelých infikovaných HIV.

Staršie osoby

O použití raltegraviru u starších osôb sú k dispozícii obmedzené informácie (pozri časť 5.2). ISENTRESS sa má preto v tejto populácii používať s opatrnosťou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkými základnými poruchami pečene nebola bezpečnosť a účinnosť raltegraviru stanovená. Preto sa má ISENTRESS u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Lieková forma ISENTRESS 600 mg filmom obalené tablety sa nemá používať u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

ISENTRESS 600 mg tablety sa môžu podávať s jedlom alebo bez jedla v dávke 1 200 mg jedenkrát denne.

Vzhľadom na predpokladané zmeny vo farmakokinetickom profile sa tablety nemajú žuť, drviť alebo deliť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pacientov je potrebné informovať, že súčasná antiretrovírusová terapia nelieči infekciu HIV a nebolo dokázané, že bráni prenosu HIV na iné osoby krvou.

Raltegravir má pomerne nízku genetickú bariéru voči rezistencii. Preto sa má raltegravir vždy, keď je to možné, podávať s dvoma ďalšími účinnými ART, aby sa minimalizovala možnosť virologického zlyhania a vzniku rezistencie (pozri časť 5.1).

U predtým neliečených pacientov sú údaje z klinických štúdií o použití raltegraviru obmedzené na použitie v kombinácii s dvoma nukleotidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI) (emtricitabín a tenofovir-dizoproxilfumarát).

Depresia

Bola hlásená depresia vrátane samovražedných myšlienok a správania, najmä u pacientov s depresiou alebo psychickým ochorením v anamnéze. U pacientov s depresiou alebo psychickým ochorením v anamnéze sa má postupovať s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť raltegraviru nebola stanovená u pacientov s ťažkými základnými poruchami pečene. Preto sa má raltegravir u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene používať s opatnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s už prítomným ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy majú počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít pečenej funkcie a majú byť monitorovaní podľa štandardnej praxe. Ak u takýchto pacientov existuje dôkaz zhoršenia ochorenia pečene, má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených kombinovanou antiretrovírusovou terapiou je zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (combination antiretroviral therapy, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa typicky pozorovali počas prvých týždňov alebo mesiacov po nasadení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Akékoľvek príznaky zápalu sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má nasadiť liečba.

Boli zaznamenané aj autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívacie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Atazanavir

Súbežné podávanie raltegraviru v dávke 1 200 mg jedenkrát denne s atazanavirom viedlo k zvýšeným plazmatickým hladinám raltegraviru; súbežné podávanie sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Tipranavir/ritonavir

Súbežné podávanie raltegraviru v dávke 1 200 mg jedenkrát denne s tipranavirom/ritonavikom môže viesť k zníženým minimálnym plazmatickým hladinám raltegraviru; súbežné podávanie sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Antacidá

Súbežné podávanie raltegraviru v dávke 1 200 mg jedenkrát denne s antacidami obsahujúcimi uhličitan vápenatý a hliník/horčík viedlo k zníženým plazmatickým hladinám raltegraviru; súbežné podávanie sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Silné induktory enzýmov metabolizujúcich liečivá

Silné induktory enzýmov metabolizujúcich liečivá (napr. rifampicín) sa s raltegravírom v dávke 1 200 mg jedenkrát denne neskúmali, ale môžu viesť k zníženým minimálnym plazmatickým hladinám; súbežné podávanie s raltegravírom v dávke 1 200 mg jedenkrát denne sa preto neodporúča.

Myopatia a rabdomyolýza

Bola hlásená myopatia a rabdomyolýza. U pacientov, ktorí v minulosti mali myopatiu alebo rabdomyolýzu alebo majú akékoľvek predurčujúce faktory vrátane iných liekov spojených s týmito stavmi, je potrebné používať s opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Závažné kožné reakcie a reakcie z precitlivosti

U pacientov užívajúcich raltegravir boli hlásené závažné, potenciálne život ohrozujúce a fatálne kožné reakcie, vo väčšine prípadov súbežne s inými liekmi spojenými s týmito reakciami. Tieto reakcie zahŕňajú prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy. Hlásené boli tiež reakcie z precitlivosti a boli charakterizované vyrážkou, organickými nálezmi a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane zlyhania pečene. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky závažných kožných reakcií alebo reakcií z precitlivosti (zahŕňajúce avšak nie obmedzené na závažnú kožnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú nevoľnosť, únavu, bolesť svalov a kĺbov, pľuzgiere, ranky v ústach, konjunktivitídu, opuch tváre, hepatitídu, eozinofiliu, angioedém), okamžite ukončíte podávanie raltegraviru alebo iných podozrivých liečiv. Má sa sledovať klinický stav vrátane pečenevých aminotransferáz a má sa začať s vhodnou liečbou. Oddialenie ukončenia liečby raltegravírom alebo inými podozrivými liečivami po objavení sa závažnej vyrážky môže viesť k život ohrozujúcej reakcii.

Vyrážka

U pacientov predtým liečených režimom obsahujúcim raltegravir a darunavir, sa častejšie vyskytla vyrážka ako u pacientov dostávajúcich raltegravir bez darunaviru alebo darunavir bez raltegraviru (pozri časť 4.8).

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Raltegravir je slabý inhibítor organického aniónového transportéra (organic anion transporter, OAT) OAT1 (IC₅₀ 109 μmol/l) a OAT3 (IC₅₀ 18,8 μmol/l) *in vitro*. Pri súbežnom podávaní raltegraviru 1 200 mg jedenkrát denne s citlivými substrátmi OAT1 a/alebo OAT3 sa odporúča opatrnosť.

Štúdie *in vitro* ukazujú, že raltegravir nie je substrátom enzýmov cytochrómu P450 (CYP), neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A, neinhibuje UDP glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 a 2B7, neindukuje CYP3A4 a nie je inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), polypeptidov transportujúcich organické anióny (organic anion-transporting polypeptides, OATP) OATP1B1, OATP1B3, organických kationových transportérov (organic cation transporters, OCT) OCT1 a OCT2 alebo proteínov viacliekovej a toxínovej extrúzie (multidrug and toxin extrusion proteins, MATE)

MATE1 a MATE2-K. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že raltegravir bude mať vplyv na farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov.

Na základe *in vitro* a *in vivo* štúdií je raltegravir eliminovaný najmä metabolizáciou cez glukuronidačnú dráhu sprostredkovanú UGT1A1.

Vo farmakokinetike raltegraviru sa pozorovala značná inter- a intraindividuálna variabilita.

Vplyv raltegraviru na farmakokinetiku iných liečiv

V liekových interakčných štúdiách vykonaných s použitím raltegraviru 400 mg dvakrát denne, nemal raltegravir klinicky významný vplyv na farmakokinetiku etravirínu, maraviroku, tenofovir-dizoproxilfumarátu, hormonálnych kontraceptív, metadónu, midazolamu alebo bocepreviru. Tieto zistenia je možné rozšíriť na raltegravir 1 200 mg jedenkrát denne a pri týchto liečivách sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

V niektorých štúdiách viedlo súbežné podávanie tabliet s obsahom 400 mg raltegraviru dvakrát denne s darunavirom k miernemu, ale klinicky nevýznamnému zníženiu plazmatických koncentrácií darunaviru. Na základe rozsahu účinku pozorovaného pri podávaní tabliet obsahujúcich 400 mg raltegraviru dvakrát denne sa predpokladá, že vplyv raltegraviru v dávke 1 200 mg jedenkrát denne na plazmatické koncentrácie darunaviru je pravdepodobne klinicky nevýznamný.

Vplyv iných liečiv na farmakokinetiku raltegraviru

Induktory enzýmov metabolizujúcich lieky

Vplyv liečiv, ktoré sú silnými induktormi UGT1A1, ako je napr. rifampicín, na raltegravir v dávke 1 200 mg jedenkrát denne nie je známy, ale súbežné podávanie pravdepodobne znižuje minimálne hladiny raltegraviru na základe zníženia minimálnych koncentrácií pozorovaných pri raltegravire v dávke 400 mg dvakrát denne; súbežné podávanie s raltegravirom v dávke 1 200 mg jedenkrát denne sa preto neodporúča. Vplyv iných silných induktorov enzýmov metabolizujúcich liečivá, ako je fenytoín a fenobarbital, na UGT1A1 nie je známy; súbežné podávanie s raltegravirom v dávke 1 200 mg jedenkrát denne sa preto neodporúča. V liekových interakčných štúdiách efavirenz nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku raltegraviru v dávke 1 200 mg jedenkrát denne; preto sa ostatné menej silné induktory (napr. efavirenz, nevirapín, rifabutín, glukokortikoidy, ľubovník bodkovaný, pioglitazón) môžu používať s odporúčanou dávkou raltegraviru.

Inhibítory UGT1A1

Súbežné podávanie atazanaviru s raltegravirom v dávke 1 200 mg jedenkrát denne významne zvýšilo plazmatické hladiny raltegraviru; súbežné podávanie raltegraviru v dávke 1 200 mg jedenkrát denne a atazanaviru sa neodporúča.

Antacidá

Súbežné podávanie raltegraviru v dávke 1 200 mg jedenkrát denne s antacidami obsahujúcimi hliník/horčík a uhličitan vápenatý pravdepodobne vedie ku klinicky významným zníženiam minimálnych plazmatických hladín raltegraviru. Na základe týchto zistení sa súbežné podávanie antacid obsahujúcich hliník/horčík a uhličitan vápenatý s raltegravirom v dávke 1 200 mg jedenkrát denne neodporúča.

Liečivá, ktoré zvyšujú hodnotu pH v žalúdku

Analýza populačnej farmakokinetiky zo štúdie ONCEMRK (Protokol 292) preukázala, že súbežné podávanie raltegraviru v dávke 1 200 mg jedenkrát denne s inhibítormi protónovej pumpy alebo blokátormi H₂-receptora nevedlo k štatisticky významným zmenám vo farmakokinetike raltegraviru. Porovnateľné výsledky účinnosti a bezpečnosti sa získali za neprítomnosti alebo prítomnosti týchto liečiv meniacich hodnotu pH v žalúdku. Na základe týchto údajov sa inhibítory protónovej pumpy a blokátory H₂-receptora môžu súbežne podávať s raltegravirom v dávke 1 200 mg jedenkrát denne.

Ďalšie úvahy

Na vyhodnotenie liekových interakcií ritonaviru, tipranaviru/ritonaviru, bocepreviru alebo etravirínu s raltegravírom v dávke 1 200 mg (2 x 600 mg) jedenkrát denne sa nevykonali žiadne štúdie. Zatiaľ čo rozsahy zmeny na expozíciu raltegraviru pri raltegravíre v dávke 400 mg dvakrát denne spôsobené ritonavírom, boceprevirom alebo etravirínom boli malé, vplyv tipranaviru/ritonaviru bol väčší (GMR C_{min} =0,45; GMR AUC=0,76). Súbežné podávanie raltegraviru v dávke 1 200 mg jedenkrát denne a tipranaviru/ritonaviru sa neodporúča.

Predchádzajúce štúdie raltegraviru v dávke 400 mg dvakrát denne preukázali, že súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilfumarátu (zložka emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarátu) zvyšuje expozíciu raltegraviru. Zistilo sa, že emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát zvyšuje biologickú dostupnosť raltegraviru v dávke 1 200 mg jedenkrát denne o 12 %, tento vplyv však nie je klinicky významný. Súbežné podávanie emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu a raltegraviru v dávke 1 200 mg jedenkrát denne je preto povolené.

Všetky interakčné štúdie sa vykonali u dospelých.

Komplexné liekové interakčné štúdie sa vykonali s raltegravírom v dávke 400 mg dvakrát denne a obmedzený počet liekových interakčných štúdií sa vykonali pri raltegravíre v dávke 1 200 mg jedenkrát denne.

V tabuľke 1 sú uvedené všetky dostupné údaje z interakčných štúdií spolu s odporúčaniami pre súbežné podávanie.

Tabuľka 1

Údaje o farmakokinetických interakciách

Liečivá podľa terapeutického oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibítory proteázy (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 41 % C_{12h} raltegraviru ↑ 77 % C_{max} raltegraviru ↑ 24 % (inhibícia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denne).
atazanavir (raltegravir 1 200 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↑ 67 % C_{24h} raltegraviru ↑ 26 % C_{max} raltegraviru ↑ 16 %	Súbežné podávanie raltegraviru (1 200 mg jedenkrát denne) sa neodporúča.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 24 % C_{12h} raltegraviru ↓ 55 % C_{max} raltegraviru ↓ 18 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denne).
	Extrapolované zo štúdie s raltegravírom 400 mg dvakrát denne	Súbežné podávanie raltegraviru (1 200 mg jedenkrát denne) sa neodporúča.
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↓ 36 % C_{12h} raltegraviru ↓ 21 % C_{max} raltegraviru ↓ 36 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru

Liečivá podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
efavirenz (raltegravir 1 200 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↓ 14 % C _{24 h} raltegraviru ↓ 6 % C _{max} raltegraviru ↓ 9 % (indukcia UGT1A1)	(400 mg dvakrát denne a 1 200 mg jedenkrát denne).
etravirín (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 10 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 34 % C _{max} raltegraviru ↓ 11 % (indukcia UGT1A1) AUC etravirínu ↑ 10 % C _{12 h} etravirínu ↑ 17 % C _{max} etravirínu ↑ 4 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani etravirínu (400 mg dvakrát denne a 1 200 mg jedenkrát denne).
<i>Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy</i>		
tenofovir-dizoproxilfumarát (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 49 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 3 % C _{max} raltegraviru ↑ 64 % (mechanizmus interakcie neznámy) AUC tenofovuru ↓ 10 % C _{24 h} tenofovuru ↓ 13 % C _{max} tenofovuru ↓ 23 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denne a 1 200 mg jedenkrát denne) ani tenofovir-dizoproxilfumarátu.
emtricitabín a tenofovir-dizoproxilfumarát (raltegravir 1 200 mg (2 x 600 mg) jedenkrát denne)	Analýza populačnej FK preukázala, že vplyv emtricitabínu/tenofovuru-dizoproxilfumarátu na farmakokinetiku raltegraviru bol minimálny (12% zvýšenie relatívnej biologickej dostupnosti) a nebol štatisticky ani klinicky významný. (mechanizmus interakcie neznámy)	
<i>Inhibítory CCR5</i>		
maravirok (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 37 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 28 % C _{max} raltegraviru ↓ 33 % (mechanizmus interakcie neznámy) AUC maraviroku ↓ 14 % C _{12 h} maraviroku ↓ 10 % C _{max} maraviroku ↓ 21 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denne a 1 200 mg jedenkrát denne) ani maraviroku.

Liečivá podľa terapeutického oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
HCV ANTIVIROTIKÁ		
<i>Inhibítory proteázy NS3/4A (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↑ 4 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 25 % C _{max} raltegraviru ↑ 11 % (mechanizmus interakcie neznámy)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denne a 1 200 mg jedenkrát denne) ani bocepreviru.
ANTIMIKROBIÁLNE LIEČIVÁ		
<i>Antimykobakteriálne liečivá</i>		
rifampicín (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↓ 40 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 61 % C _{max} raltegraviru ↓ 38 % (indukcia UGT1A1)	Rifampicín znižuje plazmatické hladiny raltegraviru. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu s rifampicínom, môže sa zväziť zdvojnásobenie dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denne).
	Extrapolované zo štúdie s raltegravirom 400 mg dvakrát denne	Súbežné podávanie raltegraviru (1 200 mg jedenkrát denne) sa neodporúča.
SEDATÍVA		
midazolam (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC midazolamu ↓ 8 % C _{max} midazolamu ↑ 3 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denne a 1 200 mg jedenkrát denne) ani midazolamu. Tieto výsledky ukazujú, že raltegravir nie je induktor ani inhibítor CYP3A4, a preto sa pri raltegravire nepredpokladá, že ovplyvní farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4.

Liečivá podľa terapeutickej oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTACIDÁ OBSAHUJÚCE KATIÓN KOVOV		
antacidum obsahujúce hliník a hydroxid horečnatý (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 49 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 63 % C _{max} raltegraviru ↓ 44 % <u>2 hodiny pred podaním raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 51 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 56 % C _{max} raltegraviru ↓ 51 % <u>2 hodiny po podaní raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 30 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 57 % C _{max} raltegraviru ↓ 24 % <u>6 hodín pred podaním raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 13 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 50 % C _{max} raltegraviru ↓ 10 % <u>6 hodín po podaní raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 11 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 49 % C _{max} raltegraviru ↓ 10 % (chelácia katiónov kovov)	Antacidá obsahujúce hliník a horčík znižujú plazmatické hladiny raltegraviru. Súbežné podávanie raltegraviru (400 mg dvakrát denne a 1 200 mg jedenkrát denne) s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa neodporúča.
antacidum obsahujúce hliník a hydroxid horečnatý (raltegravir 1 200 mg jednotlivá dávka)	<u>12 hodín po podaní raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 14 % C _{24 h} raltegraviru ↓ 58 % C _{max} raltegraviru ↓ 14 % (chelácia iónov kovov)	
antacidum obsahujúce uhličitan vápenatý (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 55 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 32 % C _{max} raltegraviru ↓ 52 % (chelácia katiónov kovov)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denne).
antacidum obsahujúce uhličitan vápenatý (raltegravir 1 200 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↓ 72 % C _{24 h} raltegraviru ↓ 48 % C _{max} raltegraviru ↓ 74 % <u>12 hodín po podaní raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 10 % C _{24 h} raltegraviru ↓ 57 % C _{max} raltegraviru ↓ 2 % (chelácia iónov kovov)	Súbežné podávanie raltegraviru (1 200 mg jedenkrát denne) sa neodporúča.

Liečivá podľa terapeutickej oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Ďalšie KATIÓNY KOVOV		
Soli železa	Očakáva sa: AUC raltegraviru ↓ (chelácia kationov kovov)	Keďže pri súbežnom podávaní solí železa sa očakáva zníženie plazmatických hladín raltegraviru, užitie solí železa najmenej dve hodiny po podaní raltegraviru môže pomôcť obmedziť tento účinok.
BLOKÁTORY H₂-RECEPTORA A INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY		
omeprazol (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 37 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 24 % C _{max} raltegraviru ↑ 51 % (zvýšená rozpustnosť)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denne a 1 200 mg jedenkrát denne).
famotidín (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 44 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 6 % C _{max} raltegraviru ↑ 60 % (zvýšená rozpustnosť)	
liečivá meniace hodnotu pH v žalúdku inhibítory protónovej pumpy (napr. omeprazol), blokátory H ₂ -receptora (napr. famotidín, ranitidín, cimetidín) (raltegravir 1 200 mg)	Analýza populačnej FK preukázala, že vplyv liečiv meniacich hodnotu pH v žalúdku na farmakokinetiku raltegraviru bol minimálny (8,8 % zníženie relatívnej biologickej dostupnosti) a nebol štatisticky a klinicky významný. (zvýšená rozpustnosť liečiva)	
HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA		
etinylestradiol norelgestromín (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC etinylestradiolu ↓ 2 % C _{max} etinylestradiolu ↑ 6 % AUC norelgestromínu ↑ 14 % C _{max} norelgestromínu ↑ 29 %	Nie je potrebná úprava dávkovania raltegraviru (400 mg dvakrát denne a 1 200 mg jedenkrát denne) ani hormonálnych kontraceptív (na báze estrogénu a/alebo progesterónu).
OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ		
metadón (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC metadónu ↔ C _{max} metadónu ↔	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denne a 1 200 mg jedenkrát denne) ani metadónu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje pre použitie raltegraviru v dávke 1 200 mg jedenkrát denne u gravidných žien. Veľké množstvo údajov u gravidných žien vystavených raltegraviru 400 mg dvakrát denne počas prvého trimestra (viac ako 1 000 prospektívne sledovaných ukončených gravidít) nepoukazuje na malformačnú toxicitu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Malé množstvo údajov u gravidných žien vystavených raltegraviru 400 mg dvakrát denne počas druhého a/alebo tretieho trimestra (300 až 1 000 prospektívne sledovaných ukončených gravidít) nepoukazuje na zvýšené riziko fetálnej/neonátálnej toxicity.

Raltegravir 1 200 mg sa neodporúča počas gravidity.

Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou

Aby bolo možné monitorovať účinky na matku-plod u pacientok, u ktorých došlo k neúmyselnému podaniu raltegraviru počas gravidity, bol založený Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou. Lekári sú nabádaní registrovať pacientky v tomto registri.

Ako všeobecné pravidlo pri rozhodovaní o použití antiretrovírusových liečiv na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa majú na stanovenie bezpečnosti pre plod vziať do úvahy údaje u zvierat, ako aj klinická skúsenosť u gravidných žien.

Dojčenie

Raltegravir/metabolity sa vylučujú do ľudského mlieka v takom rozsahu, že účinok u dojčených novorodencov/dojčiat je pravdepodobný. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie raltegraviru/metabolitov do mlieka (podrobné informácie, pozri časť 5:3).

Riziko pre novorodencov/dojčatá nie je možné vylúčiť.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

Pri dávkach do 600 mg/kg/deň, ktoré viedli k 3-násobne vyššej expozícii, ako je expozícia pri odporúčaných dávkach pre ľudí, sa u samcov a samíc potkana nepozoroval žiadny účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov sa počas liečby režimami obsahujúcimi raltegravir hlásil závrat. Závrat môže ovplyvniť schopnosť niektorých pacientov viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V randomizovaných klinických skúšaní sa raltegravir 400 mg dvakrát denne podával v kombinácii s fixnými alebo optimalizovanými základnými liečebnými režimami predtým neliečeným dospelým (N=547) a dospelým, ktorí už mali skúsenosť s liečbou (N=462) po dobu 96 týždňov. Ďalších 531 predtým neliečených dospelých dostávalo raltegravir 1 200 mg jedenkrát denne s emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilfumarátom po dobu 96 týždňov. Pozri časť 5.1.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby boli bolesť hlavy, nauzea a bolesť brucha. Najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami boli syndróm imunitnej reaktívácie a vyrážka. V klinických skúšaní boli miery ukončenia liečby raltegravirom v dôsledku nežiaducich reakcií 5 % alebo menej.

Pri používaní raltegraviru 400 mg dvakrát denne po uvedení na trh bola menej často hlásenou závažnou nežiaducou reakciou rabdomyolýza.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré považoval skúšajúci za kauzálne súvisiace s raltegravirom (samotným alebo v kombinácii s inou ART) ako aj nežiaduce reakcie stanovené pri sledovaní lieku po uvedení na trh, sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov. Frekvencie výskytu sú definované ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie Raltegravir (samotný alebo v kombinácii s inou ART)
Infekcie a nákazy	Menej časté	genitálny herpes, folikulitída, gastroenteritída, herpes simplex, infekcia herpes vírusom, herpes zoster, chrípka, absces lymfatickej uzliny, molluscum contagiosum, nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	kožný papilóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	anémia, anémia z nedostatku železa, bolesť lymfatickej uzliny, lymfadenopatia, neutropénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	syndróm imunitnej reaktívacie, precitlivosť na liečivo, precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	znížená chuť do jedla
	Menej časté	kachexia, diabetes mellitus, dyslipidémia, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hyperlipidémia, hyperfágia, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, porucha telesného tuku
Psychické poruchy	Časté	neobvyklé sny, insomnie, nočná mora, abnormálne správanie, depresia
	Menej časté	mentálna porucha, pokus o suicídium, anxieta, stav zmätenosti, depresívna nálada, veľká depresia, stredná insomnie, zmena nálady, záchvat paniky, porucha spánku, suicídálne myšlienky, suicídálne správanie (obzvlášť u pacientov s psychickým ochorením v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Časté	závrat, bolesť hlavy, psychomotorická hyperaktivita
	Menej časté	amnézia, syndróm karpálneho tunela, kognitívna porucha, porucha pozornosti, posturálny závrat, porucha chuti, hypersomnie, hypestézia, letargia, porucha pamäti, migréna, periférna neuropatia, parestézia, somnolencia, tenzná bolesť hlavy, tras, slabá kvalita spánku
Poruchy oka	Menej časté	porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
	Menej časté	tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	palpitácie, sinusová bradykardia, ventrikulárne extrasystoly
Poruchy ciev	Menej časté	nával tepla, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	dysfónia, epistaxa, nazálna kongescia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	abdominálna distenzia, bolesť brucha, hnačka, flatulencia, nauzea, vracanie, dyspepsia
	Menej časté	gastritída, abdominálny diskomfort, bolesť v hornej časti brucha, citlivosť v oblasti brucha, anorektálny diskomfort, zápcha, sucho v ústach, diskomfort v epigastriu, erozívna duodenitída, eruktácia, gastroezofágová refluxová choroba, gingivitída, glositída, odynofágia, akútna pankreatitída, peptický vred, krvácanie z rekta

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie Raltegravir (samotný alebo v kombinácii s inou ART)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	hepatitída, hepatálna steatóza, alkoholická hepatitída, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka
	Menej časté	akné, alopecia, akneiformná dermatitída, suchá koža, erytém, ochabnutie tváre, hyperhidróza, lipoatrofia, získaná lipodystrofia, lipohypertrofia, nočné potenie, prurigo, pruritus, generalizovaný pruritus, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pruritická vyrážka, kožná lézia, urtikária, xeroderma, Stevensov-Johnsonov syndróm, liekový exantém s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	artralgia, artritída, bolesť chrbta, bolesť v boku, muskuloskeletálna bolesť, myalgia, bolesť krku, osteopénia, bolesť v končatine, tendonitída, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	zlyhanie obličiek, nefritída, nefrolitiáza, noktúria, renálna cysta, porucha funkcie obličiek, tubulointersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	erektilná dysfunkcia, gynekomastia, príznaky menopauzy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	asténia, únava, pyrexia
	Menej časté	diskomfort v hrudníku, triaška, opuch tváre, zväčšenie tukového tkaniva, pocit nervozity, nevoľnosť, submandibulárna masa, periférny edém, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zvýšenie alanínaminotransferázy, atypické lymfocyty, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie triglyceridov v krvi, zvýšenie lipázy, zvýšená hladina pankreatickej amylázy v krvi
	Menej časté	zníženie absolútneho počtu neutrofilov, zvýšenie alkalickej fosfatázy, zníženie albumínu v krvi, zvýšenie amylázy v krvi, zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie glukózy v krvi, zvýšenie močovínového dusíka v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy, zvýšenie krvnej glukózy nalačno, prítomnosť glukózy v moči, zvýšenie vysokodenzitného lipoproteínu, zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru, zvýšenie nízkodenzitného lipoproteínu, zníženie počtu trombocytov, prítomnosť erytrocytov v moči, zväčšenie obvodu pásu, zvýšenie hmotnosti, zníženie počtu leukocytov
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	náhodné predávkovanie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V štúdiách raltegraviru v dávke 400 mg dvakrát denne bola u pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, aj u predtým neliečených pacientov, a ktorým bol nasadený raltegravir spolu s inými antiretrovirusovými liečivami, hlásená rakovina. Jednalo sa o špecifické typy a výskyt rakoviny, aké sa očakávajú u vysoko imunodeficientnej populácie. Riziko vzniku rakoviny bolo v týchto štúdiách podobné v skupinách dostávajúcich raltegravir a v skupinách dostávajúcich porovnávané liečivá.

U pacientov liečených raltegravirom sa pozorovali abnormálne laboratórne hodnoty kreatínkinázy stupňa 2-4. Bola hlásená myopatia a rabdomyolýza. U pacientov, ktorí v minulosti mali myopatiu alebo rabdomyolýzu alebo majú akékoľvek predurčujúce faktory vrátane iných liekov spojených s týmito stavmi, je potrebné používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli zaznamenané aj autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Pri každej z nasledovných klinických nežiaducich reakcií sa objavil minimálne jeden závažný výskyt: genitálny herpes, anémia, syndróm imunitnej reaktívácie, depresia, mentálna porucha, pokus o suicídium, gastritída, hepatitída, zlyhanie obličiek, náhodné predávkovanie.

V klinických štúdiách pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, sa v režimoch obsahujúcich raltegravir a darunavir v porovnaní s režimami obsahujúcimi raltegravir bez darunaviru alebo darunavir bez raltegraviru častejšie pozorovala vyrážka, bez ohľadu na príčinu jej vzniku. Vyrážka, ktorá sa podľa názoru skúšajúceho považovala za súvisiacu s liekom, sa objavila v podobných mierach výskytu. Miere výskytu vyrážky upravené na expozíciu (všetky príčiny) boli 10,9 pri raltegravire + darunavire, 4,2 pri raltegravire bez darunaviru a 3,8 pri darunavire bez raltegraviru na 100 pacientorokov (PYR) a miery výskytu vyrážky súvisiacej s liekom boli 2,4 pri raltegravire + darunavire, 1,1 pri raltegravire bez darunaviru a 2,3 pri darunavire bez raltegraviru na 100 PYR. Vyrážky pozorované v klinických štúdiách boli mierne až stredne závažné a nevedli k vysadeniu liečby (pozri časť 4.4).

Pacienti súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

V klinických skúšaní sa raltegravirom v kombinácii s inými liečivami proti HIV-1 liečilo 79 pacientov súbežne infikovaných hepatitídou B, 84 pacientov súbežne infikovaných hepatitídou C a 8 pacientov súbežne infikovaných hepatitídou B a C. Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil raltegraviru u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C podobný profilu u pacientov bez súbežnej infekcie vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C, hoci miery abnormalít AST a ALT boli o niečo vyššie v podskupine so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C.

U pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, sa abnormálne laboratórne hodnoty stupňa 2 alebo vyššieho, čo vyjadruje stupeň zhoršenia oproti východiskovým hodnotám AST, ALT alebo celkového bilirubínu, vyskytli v 96. týždni u 29 %, 34 %, resp. 13 % súbežne infikovaných pacientov liečených raltegravirom, oproti 11 %, 10 %, resp. 9 % všetkých ostatných pacientov liečených raltegravirom. U predtým neliečených pacientov sa abnormálne laboratórne hodnoty stupňa 2 alebo vyššieho, čo vyjadruje stupeň zhoršenia oproti východiskovým hodnotám AST, ALT alebo celkového bilirubínu, vyskytli v 240. týždni u 22 %, 44 %, resp. 17 % súbežne infikovaných pacientov liečených raltegravirom, oproti 13 %, 13 %, resp. 5 % všetkých ostatných pacientov liečených raltegravirom.

Pediatrická populácia

ISENTRESS v liekovej forme 600 mg tablety sa neskúmal u detských a dospelých pacientov (pozri časť 4.2).

Deti a dospelí vo veku od 2 do 18 rokov

Raltegravir dvakrát denne sa skúmal u 126 detí a dospelých infikovaných HIV-1 vo veku od 2 do 18 rokov so skúsenosťou s antiretrovirusovou liečbou v kombinácii s inými antiretrovirusovými

liečivami v štúdiu IMPAACT P1066 (pozri časti 5.1 a 5.2). 96 zo 126 pacientov dostávalo odporúčanú dávku lieku raltegravir dvakrát denne.

U týchto 96 detí a dospelých boli frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom do 48. týždňa porovnateľné s nežiaducimi reakciami, ktoré sa pozorovali u dospelých.

U jedného pacienta sa vyskytli klinické nežiaduce reakcie psychomotorickej hyperaktivity 3. stupňa, abnormálne správanie a insomnie, ktoré súviseli s liekom; u jedného pacienta sa objavila závažná alergická vyrážka 2. stupňa súvisiaca s liekom.

U jedného pacienta sa objavili laboratórne abnormality, hladiny AST 4. stupňa a hladiny ALT 3. stupňa, ktoré súviseli s liekom a ktoré sa považovali za závažné.

Dojčatá a batolátá vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky

Raltegravir dvakrát denne sa tiež skúmal u 26 dojčiat a batoliat infikovaných HIV-1 vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky v kombinácii s inými antiretrovírusovými liečivami v štúdiu IMPAACT P1066 (pozri časti 5.1 a 5.2).

U týchto 26 dojčiat a batoliat boli frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom do 48. týždňa porovnateľné s nežiaducimi reakciami, ktoré sa pozorovali u dospelých.

U jedného pacienta sa vyskytla závažná alergická vyrážka 3. stupňa súvisiaca s liekom, ktorá viedla k ukončeniu liečby.

Novorodenci vystavení HIV-1

V IMPAACT P1110 (pozri časť 5.2) boli novorodenci, ktorí boli vhodní na zaradenie, narodení v gestačnom veku najmenej 37 týždňov a vážili najmenej 2 kg. Šestnásť novorodencov dostalo 2 dávky ISENTRESSU v prvých dvoch týždňoch svojho života a 26 novorodencov dostávalo ISENTRESS každý deň počas 6 týždňov; všetci boli sledovaní počas 24 týždňov. Nevyskytli sa žiadne klinické nežiaduce udalosti súvisiace s liekom a vyskytli sa tri laboratórne nežiaduce udalosti súvisiace s liekom (jedna prechodná neutropénia stupňa 4 u osoby dostávajúcej liečbu s obsahom zidovudínu na prevenciu prenosu z matky na dieťa (prevention of mother to child transmission, PMTCT) a dve udalosti zvýšenia bilirubínu (jedna stupňa 1 a druhá stupňa 2) považované za nezávažné a nevyžadujúce špeciálnu liečbu).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

O liečbe predávkovania raltegravirom nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie.

V prípade predávkovania sa odporúča vykonať štandardné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný materiál z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie (vrátane vyhotovenia elektrokardiogramu) a ak je to potrebné, nasadiť podpornú liečbu. Treba vziať do úvahy, že raltegravir je na klinické použitie vo forme draselnej soli. Nie je známe, do akej miery je raltegravir dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory integrázy, ATC kód: J05AJ01

Mechanizmus účinku

Raltegravir je inhibítor prenosu reťazcov integrázou účinný proti vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV-1). Raltegravir inhibuje katalytickú aktivitu integrázy, enzýmu kódovaného HIV, ktorý je potrebný na vírusovú replikáciu. Inhibícia integrázy zabraňuje kovalentnému vloženiu alebo integrácii genómu HIV do genómu hostiteľskej bunky. Genómy HIV, ktoré sa nedokážu včleniť, nemôžu riadiť tvorbu nových infekčných vírusových častíc, takže inhibícia integrácie zabraňuje šíreniu vírusovej infekcie.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Raltegravir v koncentráciách 31 ± 20 nmol/l viedol k 95 % inhibícii (IC_{95}) replikácie HIV-1 (v porovnaní s neliečenou kultúrou infikovanou vírusom) v ľudských T-lymfoidných bunkových kultúrach infikovaných na bunkovú líniu adaptovaným HIV-1 variantom H9IIIB. Okrem toho raltegravir inhiboval vírusovú replikáciu v kultúrach mitogénom aktivovaných ľudských mononukleárov z periférnej krvi infikovaných rôznymi primárnymi klinickými izolátmi HIV-1 vrátane izolátov z 5 podtypov non-B a izolátov rezistentných voči inhibítorom reverznej transkriptázy a inhibítorom proteázy. V teste s jedným cyklom infekcie raltegravir inhiboval infekciu 23 izolátmi HIV reprezentujúcimi 5 podtypov non-B a 5 cirkulujúcich rekombinantných foriem s hodnotami IC_{50} v rozsahu od 5 do 12 nmol/l.

Rezistencia

Väčšina vírusov izolovaných od pacientov, u ktorých raltegravir zlyhal, mala vysokú úroveň rezistencie voči raltegraviru vyplývajúcu z prítomnosti dvoch alebo viacerých mutácií v integráze. Väčšina mala charakteristickú mutáciu 155. aminokyseliny (N155 zamenená za H), 148. aminokyseliny (Q148 zamenená za H, K alebo R) alebo 143. aminokyseliny (Y143 zamenená za H, C alebo R), popri jednej alebo viacerých ďalších mutáciách integrázy (napr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Charakteristické mutácie znižovali citlivosť vírusu voči raltegraviru a prítomnosť ďalších mutácií mala za následok ďalší pokles citlivosti voči raltegraviru. Faktory, ktoré znižovali pravdepodobnosť vzniku rezistencie, zahŕňali nižšiu základnú vírusovú záťaž a použitie iných účinných antiretrovírusových liečiv. Mutácie spôsobujúce rezistenciu na raltegravir vo všeobecnosti spôsobujú aj rezistenciu na elvitegravir, inhibítor prenosu reťazcov integrázou. Mutácie 143. aminokyseliny spôsobujú väčšiu rezistenciu na raltegravir ako na elvitegravir a mutácia E92Q spôsobuje väčšiu rezistenciu na elvitegravir ako na raltegravir. Pri vírusoch s mutáciou 148. aminokyseliny spolu s jednou alebo viacerými inými mutáciami rezistencia na raltegravir sa môže vyskytovať aj klinicky významná rezistencia na dolutegravir.

Klinická skúsenosť

Dôkaz účinnosti raltegraviru bol založený na analýzach 96-týždňových údajov z dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných skúšaní (BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2, Protokoly 018 a 019) u dospelých pacientov infikovaných HIV-1, ktorí už mali skúsenosť s antiretrovírusovou liečbou, analýze 240-týždňových údajov z randomizovaného, dvojito zaslepeného, aktívnym komparátorom kontrolovaného skúšania (STARTMRK, Protokol 021) u dospelých pacientov infikovaných HIV-1 predtým neliečených antiretrovírusovou liečbou a analýze 96-týždňových údajov z randomizovaného, dvojito zaslepeného, aktívnym komparátorom kontrolovaného skúšania (ONCEMRK, Protokol 292) u dospelých pacientov infikovaných HIV-1 predtým neliečených antiretrovírusovou liečbou.

Účinnosť

Dospelí pacienti, ktorí už mali skúsenosť s liečbou (400 mg dvakrát denne)

BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 (multicentrické randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované skúšania) hodnotili bezpečnosť a antiretrovírusovú aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denne oproti placebo v kombinácii s optimalizovanou základnou terapiou (optimised background therapy, OBT) u pacientov infikovaných HIV vo veku 16 rokov a starších s dokumentovanou rezistenciou na minimálne jeden liek v každej z 3 tried (NRTI, NNRTI, PI) antiretrovírusovej terapie. Pred randomizáciou zvolil skúšajúci OBT na základe pacientovej doterajšej liečebnej anamnézy, ako aj na základe východiskového testovania genotypovej a fenotypovej vírusovej rezistencie.

Demografia (pohlavie, vek a rasa) a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi skupinami dostávajúcimi raltegravir 400 mg dvakrát denne a placebo porovnateľné. Pacienti boli v minulosti vystavení mediánu 12 antiretrovírotík počas mediánu 10 rokov. V rámci OBT sa použil medián 4 ART.

Výsledky 48-týždňových a 96-týždňových analýz

Stále výsledky (48. týždeň a 96. týždeň) u pacientov s odporúčanou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denne zo zlúčených štúdií BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 sú znázornené v tabuľke 2.

Tabuľka 2
Výsledky účinnosti v 48. a 96. týždni

BENCHMRK 1 a 2 zlúčené	48. týždeň		96. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)
Percento HIV-RNA <400 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100 000 kópií/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 buniek/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Skóre citlivosti (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 a vyššie	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Percento HIV-RNA <50 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100 000 kópií/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 buniek/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Skóre citlivosti (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 a vyššie	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

BENCHMRK 1 a 2 zlučené	48. týždeň		96. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)
Priemerná zmena počtu CD4 buniek (95 % IS), bunky/mm³				
Všetci pacienti [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤100 000 kópií/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
>200 buniek/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Skóre citlivosti (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 a vyššie	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Pacient, ktorý nedokončil štúdiu, sa posudzuje ako zlyhanie: pacienti, ktorí predčasne prerušili, sú následne pokladaní za neúspešných. Hlásené je percento pacientov s odpoveďou a príslušný 95 % interval spoľahlivosti (IS).

[‡] Na analýzu podľa prognostických faktorov sa pre percentá <400 a 50 kópií/ml virologické zlyhania prenášali (carried forward). Pre priemerné zmeny počtu CD4 sa na virologické zlyhania použila metóda prenosu východiskovej hodnoty (baseline-carry-forward).

[§] Skóre genotypovej citlivosti (GSS) bolo definované ako súčet perorálnych ART v optimalizovanej základnej terapii (OBT), na ktoré vírusový izolát pacienta vykazoval genotypovú citlivosť na základe testu genotypovej rezistencie. Použitie enfuvirtidu v OBT u pacientov, ktorí nemali predchádzajúcu skúsenosť s enfuvirtidom, sa počítalo ako jeden účinný liek v OBT. Podobne sa použitie darunaviru v OBT u pacientov doposiaľ neliečených darunavírom počítalo ako jeden účinný liek v OBT.

Raltegravir dosiahol virologické odpovede (pri použití prístupu: pacient, ktorý nedokončil=zlyhanie) HIV RNA <50 kópií/ml v 16. týždni u 61,7 % pacientov, v 48. týždni u 62,1 % pacientov a v 96. týždni u 57,0 %. U niektorých pacientov došlo medzi 16. a 96. týždňom k opätovnému vírusovému nárastu. Faktory spojené so zlyhaním zahŕňajú vysokú počiatočnú vírusovú záťaž a OBT, ktorá nezahŕňala minimálne jedno účinné liečivo.

Prechod na raltegravir (400 mg dvakrát denne)

Štúdie SWITCHMRK 1 a 2 (Protokoly 032 a 033) hodnotili pacientov infikovaných HIV, ktorí dostávali supresívnu (skrining HIV RNA <50 kópií/ml; stabilný režim >3 mesiace) terapiu s lopinavirom 200 mg (+) ritonavírom 50 mg 2 tablety dvakrát denne plus najmenej 2 nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, a randomizovali ich v pomere 1:1 tak, aby pokračovali v užívaní lopinaviru (+) ritonaviru 2 tablety dvakrát denne (n=174, resp. n=178) alebo sa lopinavir (+) ritonavir nahradili raltegravírom 400 mg dvakrát denne (n=174, resp. n=176). Pacienti s virologickým zlyhaním v anamnéze neboli vylúčení a počet predchádzajúcich antiretrovírusových terapií nebol obmedzený.

Tieto štúdie boli ukončené po primárnej analýze účinnosti v 24. týždni, pretože sa im nepodarilo preukázať neinferioritu raltegraviru oproti lopinaviru (+) ritonaviru. V oboch štúdiách sa v 24. týždni supresia HIV RNA na menej ako 50 kópií/ml udržala u 84,4 % pacientov v skupine s raltegravírom oproti 90,6 % v skupine s lopinavirom (+) ritonavírom (pacienti, ktorí nedokončili štúdiu = zlyhanie). O potrebe podávať raltegravir s dvoma ďalšími účinnými liečivami pozri časť 4.4.

Predtým neliečení dospelí pacienti (400 mg dvakrát denne)

V STARTMRK (multicentrické randomizované, dvojito zaslepené, aktívnym komparátorom kontrolované skúšanie) sa hodnotila bezpečnosť a antiretrovírusová aktivita raltegraviru 400 mg dvakrát denne oproti efavirenzu 600 mg večer pred spaním, v kombinácii s emtricitabínom (+) tenofovir-dizoproxilfumarátom, u predtým neliečených pacientov infikovaných HIV s HIV RNA >5 000 kópií/ml. Randomizácia bola stratifikovaná podľa skriningu hladiny HIV RNA ($\leq 50\,000$ kópií/ml a $>50\,000$ kópií/ml) a podľa infekcie hepatitídou B alebo C (pozitívna alebo negatívna).

Demografia (pohlavie, vek a rasa) a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi skupinou užívajúcou raltegravir 400 mg dvakrát denne a skupinou, ktorá užívala efavirenz 600 mg večer pred spaním, porovnateľné.

Výsledky 48-týždňových a 240-týždňových analýz

Pokiaľ ide o primárny cieľový ukazovateľ účinnosti, podiel pacientov, ktorí dosiahli HIV RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni, bol 241/280 (86,1 %) v skupine užívajúcej raltegravir a 230/281 (81,9 %) v skupine užívajúcej efavirenz. Terapeutický rozdiel (raltegravir – efavirenz) bol 4,2 % s príslušným 95 % IS (-1,9, 10,3), čo potvrdzuje, že raltegravir nie je inferiorný oproti efavirenzu (p-hodnota pre neinferioritu <0,001). Terapeutický rozdiel (raltegravir – efavirenz) v 240. týždni bol 9,5 %, s príslušným 95 % IS (1,7, 17,3). Výsledky v 48. týždni a 240. týždni u pacientov užívajúcich odporúčanú dávku raltegraviru 400 mg dvakrát denne zo štúdie STARTMRK sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3
Výsledky účinnosti v 48. a 240. týždni

Štúdia STARTMRK	48. týždeň		240. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)
Percento HIV-RNA <50 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤100 000 kópií/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
>200 buniek/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Vírusový podtyp vetvy B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
nepatriaci do vetvy B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Priemerná zmena počtu CD4 buniek (95 % IS), bunky/mm³				
Všetci pacienti [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤100 000 kópií/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
>200 buniek/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)

Štúdia STARTMRK	48. týždeň		240. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)
Vírusový podtyp vetvy B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
nepatriaci do vetvy B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Pacient, ktorý nedokončil štúdiu, sa posudzuje ako zlyhanie: pacienti, ktorí predčasne prerušili, sú následne pokladaní za neúspešných. Hlásené je percento pacientov s odpoveďou a príslušný 95 % interval spoľahlivosti (IS).

‡ Na analýzu podľa prognostických faktorov sa pre percentá <50 a 400 kópií/ml virologické zlyhania prenášali (carried forward). Pre priemerné zmeny počtu CD4 sa na virologické zlyhania použila metóda prenosu východiskovej hodnoty (baseline-carry-forward).

Poznámky: Analýza vychádza zo všetkých dostupných údajov.
Raltegravir a efavirenz sa podávali s emtricitabínom (+) tenofovir-dizoproxilfumarátom.

Predtým neliečení dospelí pacienti (1 200 mg [2 x 600 mg] jedenkrát denne)

V ONCEMRK (multicentrické randomizované, dvojito zaslepené, aktívnym komparátorom kontrolované skúšanie; Protokol 292) sa hodnotila bezpečnosť a antiretrovírusová aktivita raltegraviru 1 200 mg jedenkrát denne + emtricitabínu (+) tenofovir-dizoproxilfumarátu oproti raltegraviru 400 mg dvakrát denne v kombinácii s emtricitabínom (+) tenofovir-dizoproxilfumarátom, u predtým neliečených pacientov infikovaných HIV s HIV RNA >1 000 kópií/ml. Randomizácia bola stratifikovaná podľa skriningu hladiny HIV RNA (\leq 100 000 kópií/ml a > 100 000 kópií/ml) a podľa infekcie hepatitídou B alebo C (pozitívna alebo negatívna).

Demografia (pohlavie, vek a rasa) a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi skupinou užívajúcou raltegravir 1 200 mg jedenkrát denne a skupinou, ktorá užívala raltegravir 400 mg dvakrát denne, porovnateľné.

Výsledky analýz v 48. a 96. týždni

Pokiaľ ide o primárny cieľový ukazovateľ účinnosti, podiel pacientov, ktorí dosiahli HIV RNA < 40 kópií/ml v 48. týždni, bol 472/531 (88,9 %) v skupine užívajúcej raltegravir 1 200 mg jedenkrát denne a 235/266 (88,3 %) v skupine užívajúcej raltegravir 400 mg dvakrát denne. Terapeutický rozdiel (raltegravir 1 200 mg jedenkrát denne – raltegravir 400 mg dvakrát denne) bol 0,5 % s príslušným 95 % IS (-4,2, 5,2), čo potvrdzuje, že raltegravir 1 200 mg jedenkrát denne nie je inferiórny oproti raltegraviru 400 mg dvakrát denne.

V 96. týždni bol podiel pacientov, ktorí dosiahli HIV RNA < 40 kópií/ml 433/531 (81,5 %) v skupine užívajúcej raltegravir 1 200 mg jedenkrát denne a 213/266 (80,1 %) v skupine užívajúcej raltegravir 400 mg dvakrát denne. Rozdiel medzi liečbami (raltegravir 1 200 mg jedenkrát denne – raltegravir 400 mg dvakrát denne) bol 1,5 % so súvisiacim 95 % IS (-4,4, 7,3). Výsledky v 48. týždni a 96. týždni z ONCEMRK sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4
Výsledky účinnosti v 48. a 96. týždni

Parameter	48. týždeň		96. týždeň	
	Raltegravir 600 mg (1 200 mg jedenkrát denne) (N = 531)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1 200 mg jedenkrát denne) (N = 531)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N = 266)
Percento HIV-RNA < 40 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	88,9 (85,9, 91,4)	88,3 (83,9, 91,9)	81,5 (78,0, 84,8)	80,1 (74,8, 84,7)
Východiskové charakteristiky [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kópií/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 kópií/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)
Počet CD4 ≤ 200 buniek/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 buniek/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)
Vírusový podtyp vetvy 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)
nepatriaci do vetvy 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)
Priemerná zmena počtu CD4 buniek (95 % IS), bunky/mm³				
Všetci pacienti [‡]	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Východiskové charakteristiky [‡]				
HIV-RNA > 100,000 kópií/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
≤ 100,000 kópií/ml	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
Počet CD4 ≤ 200 buniek/mm ³	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
> 200 buniek/mm ³	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)
Vírusový podtyp vetvy B	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
nepatriaci do vetvy B	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)

[†] Pacient, ktorý nedokončil štúdiu, sa posudzuje ako zlyhanie: pacienti, ktorí predčasne prerušili, sú následne pokladaní za neúspešných.

Hlásené je percento pacientov s odpoveďou a príslušný 95 % interval spoľahlivosti (IS).

[‡] Na analýzu podľa prognostických faktorov sa pre percentá < 40 kópií/ml virologické zlyhanie prenášali (carried forward). Pre priemerné zmeny počtu CD4 sa na virologické zlyhanie použila metóda prenosu východiskovej hodnoty (baseline-carry-forward).

Raltegravir 1 200 mg QD a raltegravir 400 mg BID sa podávali s emtricitabínom (+) tenofovir-dizoproxilfumarátom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podali jednotlivé perorálne dávky raltegraviru nalačno, sa preukázalo, že sa raltegravir rýchlo absorbuje s t_{max} približne 3 hodiny po podaní dávky. AUC a C_{max} raltegraviru sa zvyšujú úmerne dávke v rozmedzí dávok 100 mg až 1 600 mg. C_{12h} raltegraviru sa zvyšuje úmerne dávke v rozmedzí dávok 100 až 800 mg a zvyšuje sa o niečo menej, ako je úmerné dávke v rozmedzí dávok 100 mg až 1 600 mg.

Pri dávkovaní dvakrát denne sa farmakokinetický rovnovážny stav dosahuje rýchlo, približne v priebehu prvých 2 dní užívania lieku. Dochádza len k malej až žiadnej kumulácii v AUC a C_{max} a dokázaná je mierna kumulácia v C_{12h} . Absolútna biologická dostupnosť raltegraviru nebola stanovená.

Raltegravir 1 200 mg jedenkrát denne sa tiež rýchlo absorbuje s mediánom t_{max} približne 1,5 až 2 hodiny nalačno a vytvára vyššie absorpčné maximum s tendenciou k vyššej C_{max} v porovnaní s raltegravírom dvakrát denne (1 x 400 mg tableta dvakrát denne). Okrem toho, s ohľadom na liekovú formu raltegraviru 400 mg, má lieková forma raltegraviru 600 mg používaná v dávkovacom režime 1 200 mg jedenkrát denne (2 x 600 mg) vyššiu relatívnu biologickú dostupnosť (o 21 až 66 %). Po absorpcii obe liekové formy raltegraviru vykazujú podobnú farmakokinetiku. Po podaní dávky

raltegraviru 1 200 mg jedenkrát denne bola AUC_{0-24} v ustálenom stave 53,7 hod· $\mu\text{mol/l}$, C_{24} bola 75,6 n $\mu\text{mol/l}$ a medián T_{max} bol 1,50 hodín.

Raltegravir 400 mg dvakrát denne sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. V pivotných štúdiách bezpečnosti a účinnosti u pacientov infikovaných HIV sa raltegravir podával bez ohľadu na jedlo. Podanie viacnásobných dávok raltegraviru po jedle s miernym obsahom tuku neovplyvnilo AUC raltegraviru v klinicky významnej miere, AUC stúpla o 13 % v porovnaní s podaním nalačno. Po podaní po jedle s miernym obsahom tuku bola $C_{12\text{ h}}$ raltegraviru o 66 % vyššia a C_{max} o 5 % vyššia ako po podaní nalačno. Podanie raltegraviru po jedle s vysokým obsahom tuku zvýšilo AUC a C_{max} približne dvojnásobne a $C_{12\text{ h}}$ 4,1-násobne. Podanie raltegraviru po jedle s nízkym obsahom tuku znížilo AUC o 46 % a C_{max} o 52 %, $C_{12\text{ h}}$ sa v podstate nezmenila. Zdá sa, že v porovnaní so stavom nalačno potrava zvyšuje farmakokinetickú variabilitu.

Raltegravir 600 mg tablety (2 x 600 mg jedenkrát denne) sa môžu podávať s jedlom alebo bez jedla. V štúdií účinku jedla po podaní jednotlivej dávky sa preukázalo, že vplyv jedla pri dávke 1 200 mg jedenkrát denne bol podobný alebo menší počas skúmania s jedlom s vysokým alebo nízkym obsahom tukov v porovnaní so 400 mg dvakrát denne. Konzumácia jedla s nízkym obsahom tukov s raltegravikom 1 200 mg jedenkrát denne viedla k 42 % poklesu $AUC_{0-\text{last}}$, 52 % poklesu C_{max} a 16 % poklesu $C_{24\text{ h}}$. Konzumácia jedla s vysokým obsahom tukov viedla k 1,9 % zvýšeniu $AUC_{0-\text{last}}$, 28 % poklesu C_{max} a 12 % poklesu $C_{24\text{ h}}$.

Vo farmakokinetike raltegraviru sa celkovo pozorovala značná variabilita. V skúšaniach BENCHMRK 1 a 2 sa variačný koeficient (CV) pozorovanej $C_{12\text{ h}}$ pre interindividuálnu variabilitu = 212 % a CV pre intraindividuálnu variabilitu = 122 %. Zdroje variability môžu zahŕňať rozdiely v podaní spolu s jedlom a súbežne podávanými liekmi.

Distribúcia

V rozsahu koncentrácie 2 až 10 $\mu\text{mol/l}$ sa na ľudské plazmatické proteíny viaže približne 83 % raltegraviru.

Raltegravir rýchlo prechádzal cez placentu u potkanov, ale do mozgu v zreteľnom rozsahu neprenikol.

V dvoch štúdiách pacientov infikovaných HIV-1, ktorí dostávali raltegravir 400 mg dvakrát denne, sa raltegravir ľahko detegoval v cerebrospinálnej tekutine. V prvej štúdií (n = 18) bol medián koncentrácie v cerebrospinálnej tekutine 5,8 % (rozsah od 1 do 53,5 %) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácie. V druhej štúdií (n = 16) bol medián koncentrácie v cerebrospinálnej tekutine 3 % (rozsah od 1 do 61 %) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácie. Tieto mediány podielov sú približne 3- až 6-násobne nižšie ako voľná frakcia raltegraviru v plazme.

Biotransformácia a vylučovanie

Zjavný terminálny polčas raltegraviru je približne 9 hodín s kratším polčasom fázy alfa (~1 hodina) zodpovedným za veľkú časť AUC. Po podaní perorálnej dávky rádioaktívne značeného raltegraviru sa približne 51 % dávky vylúčilo v stolici a 32 % dávky v moči. V stolici bol prítomný iba raltegravir, z ktorého väčšina je pravdepodobne derivovaná z hydrolyzy raltegravir-glukuronidu vylúčeného žlčou, ako sa pozorovalo u predklinických druhov. V moči boli zistené dva komponenty, a to raltegravir a raltegravir-glukuronid, a tvorili približne 9 % (raltegravir) a 23 % (raltegravir-glukuronid) dávky. Hlavnou cirkulujúcou látkou bol raltegravir a predstavoval približne 70 % celkovej rádioaktivity; zostávajúcu rádioaktivitu v plazme predstavoval raltegravir-glukuronid. Štúdie s izoformnými selektívnymi chemickými inhibítormi a cDNA exprimovanými UDP-glukuronozyltransferázami (UGT) ukazujú, že hlavným enzýmom zodpovedným za tvorbu raltegravir-glukuronidu je UGT1A1. Údaje teda poukazujú na to, že hlavným mechanizmom klirensu raltegraviru u ľudí je glukuronidácia sprostredkovaná UGT1A1.

Polymorfizmus UGT1A1

Pri porovnaní 30 osôb s *28/*28 genotypom s 27 osobami s genotypom divokého typu bol pomer geometrických priemerov (90% IS) AUC 1,41 (0,96, 2,09) a pomer geometrických priemerov $C_{12\text{ h}}$

1,91 (1,43, 2,55). U osôb, u ktorých je z dôvodu genetického polymorfizmu aktivita UGT1A1 znížená, sa nepovažuje za potrebné upravovať dávku.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Na základe štúdie porovnávajúcej liekovú formu u zdravých dospelých dobrovoľníkov mali žuvacia tableta a granulát na perorálnu suspenziu vyššiu perorálnu biologickú dostupnosť v porovnaní so 400 mg tabletou. V tejto štúdií viedlo podávanie žuvacej tablety s jedlom s vysokým obsahom tuku v priemere k 6 % poklesu AUC, 62 % poklesu C_{max} a 188 % zvýšeniu C_{12hod} v porovnaní s podaním nalačno. Podávanie žuvacej tablety s jedlom s vysokým obsahom tuku nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku raltegraviru a žuvacia tableta sa môže podávať bez ohľadu na jedlo. Účinok jedla na liekovú formu granulát na perorálnu suspenziu sa neskúmal.

Tabuľka 5 uvádza farmakokinetické parametre pri 400 mg tablete, žuvacej tablete a granuláte na perorálnu suspenziu podľa telesnej hmotnosti.

Tabuľka 5

Farmakokinetické parametre raltegraviru IMPAACT P1066 po podaní dávok v časti 4.2 (nezahŕňa novorodencov)

Telesná hmotnosť	Lieková forma	Dávka	N*	Geometrický priemer (% CV†) AUC_{0-12 hod} (µmol/l•hod)	Geometrický priemer (% CV†) C_{12 hod} (nmol/l)
≥ 25 kg	filmom obalená tableta	400 mg dvakrát denne	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	žuvacia tableta	Dávkovanie na základe telesnej hmotnosti, pozri tabuľky s dávkovaním pre žuvaciu tabletu	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 do menej ako 25 kg	žuvacia tableta	Dávkovanie na základe telesnej hmotnosti, pozri tabuľky s dávkovaním pre žuvaciu tabletu	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 do menej ako 20 kg	perorálna suspenzia	Dávkovanie na základe telesnej hmotnosti, pozri tabuľky s dávkovaním pre granulát na perorálnu suspenziu	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

*Počet pacientov s intenzívnymi farmakokinetickými (FK) výsledkami pri konečnej odporúčanej dávke.
†Geometrický koeficient zmeny.

Staršie osoby

V rámci študovaného vekového rozsahu pri raltegravire 400 mg dvakrát denne nemal vek klinicky významný vplyv na farmakokinetiku raltegraviru. V rámci študovaného vekového rozsahu v ONCEMRK pri raltegravire 1 200 mg (2 x 600 mg) jedenkrát denne nemal vek klinicky významný vplyv na farmakokinetiku raltegraviru.

Pohlavie, rasa, etnický pôvod a telesná hmotnosť

V súvislosti s pohlavím, rasou, etnickým pôvodom alebo telesnou hmotnosťou u dospelých sa pri raltegravire 400 mg dvakrát denne nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely a nevyvodil sa žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku raltegraviru. Pri raltegravire

1 200 mg (2 x 600 mg) jedenkrát denne analýza populačnej FK tiež preukázala, že vplyvy pohlavia, rasy, etnického pôvodu a telesnej hmotnosti neboli klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

Renálny klírens nezmeneného liečiva je menšinou dráhou eliminácie. U dospelých sa medzi pacientmi s ťažkou renálnou insuficienciou a zdravými osobami nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely (pozri časť 4.2 v súhrne charakteristických vlastností pre 400 mg dvakrát denne). Pretože nie je známe, do akej miery je raltegravir dialyzovateľný, je potrebné vyhnúť sa podávaniu pred dialýzou. S raltegravikom 1 200 mg jedenkrát denne sa nevykonala žiadna štúdia poruchy funkcie obličiek, na základe výsledkov so 400 mg tabletou dvakrát denne sa však neočakáva žiadny klinicky významný účinok.

Porucha funkcie pečene

Raltegravir je primárne eliminovaný glukuronidáciou v pečeni. U dospelých sa medzi pacientmi so stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou a zdravými osobami nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely. Vplyv ťažkej hepatálnej insuficiencie na farmakokinetiku raltegraviru sa neskúmal (pozri časti 4.2 a 4.4 v súhrne charakteristických vlastností pre 400 mg dvakrát denne). S raltegravikom 1 200 mg jedenkrát denne sa nevykonala žiadna štúdia poruchy funkcie pečene, na základe výsledkov so 400 mg tabletami dvakrát denne sa však pri miernej a stredne ťažkej poruche funkcie pečene neočakáva žiadny klinicky významný účinok.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie toxicity vrátane obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, vývojovej toxicity a juvenilnej toxicity sa s raltegravikom vykonali na myšiach, potkanoch, psoch a králikoch. Účinky pri expozíciách dostatočne presahujúcich klinické expozičné hladiny nepoukazujú na žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Mutagenita

V *in vitro* testoch mikrobiálnej mutagenézy (Ames), *in vitro* metódach alkalického vymývania na detekciu zlomov DNA a *in vitro* a *in vivo* štúdiách chromozómovej aberácie sa nepozoroval dôkaz mutagenity ani genotoxicity.

Karcinogenita

Štúdia karcinogenity raltegraviru u myší nepreukázala žiadny karcinogénny potenciál. Pri najvyšších úrovniach dávok, 400 mg/kg/deň u samíc a 250 mg/kg/deň u samcov, bola systémová expozícia podobná expozícii pri klinickej dávke 1 200 mg jedenkrát denne. U potkanov sa pri dávkach 300 a 600 mg/kg/deň u samíc a 300 mg/kg/deň u samcov zistili tumory (karcinóm skvamózných buniek) nosa/nosohltana. Táto neoplázia môže byť následkom lokálneho ukladania a/alebo vdychovania liečiva na sliznicu nosa/nosohltana počas perorálneho podávania dávky sondou do žalúdka a následného chronického dráždenia a zápalu. Je pravdepodobné, že pre zamýšľané klinické použitie má obmedzený význam. Pri najvyššej dávke bez pozorovateľných nežiaducich účinkov (NOAEL -, „no observable adverse effect level“) bola systémová expozícia podobná expozícii pri klinickej dávke 1 200 mg jedenkrát denne. Štandardné štúdie genotoxicity hodnotiace mutagenitu a klastogenitu boli negatívne.

Vývojová toxicita

V štúdiách vývojovej toxicity na potkanoch a králikoch nebol raltegravir teratogénny. U plodov samíc potkanov, ktoré boli vystavené raltegraviru v dávkach približne 4,4-násobne vyšších, ako je expozícia pri odporúčanej dávke u ľudí (recommended human dose, RHD) na základe AUC_{0-24 h}, sa pozorovalo mierne zvýšenie incidencie nadpočetných rebier, varianty v normálnom vývojovom procese. Pri 3,4-násobku ľudskej expozície pri RHD sa nepozorovali žiadne účinky na vývoj. Podobné zistenia sa nepozorovali u králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

- mikrokryštalická celulóza
- hypromelóza 2910
- stearát horečnatý
- sodná soľ kroskarmelózy

Filmový obal

- monohydrát laktózy
- hypromelóza 2910
- oxid titaničitý
- triacetín
- žltý oxid železitý
- čierny oxid železitý

Tableta môže tiež obsahovať stopové množstvo karnaubského vosku.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašu uchovávajúte dôkladne uzatvorenú s vysúšadlom na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z vysokodenzitného polyetylénu (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom, indukčným tesnením a vysúšadlom zo silikagélu.

Dostupné sú dve veľkosti balenia: 1 fľaša po 60 tabliet a viacnásobné balenie obsahujúce 180 (3 fľaše po 60) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. mája 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 25 mg žuvacie tablety
ISENTRESS 100 mg žuvacie tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá žuvacia tableta obsahuje 25 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).
Každá žuvacia tableta obsahuje 100 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

Pomocné látky so známym účinkom 25 mg

Každá žuvacia tableta obsahuje až do: 0,54 mg fruktózy, 0,47 mg aspartámu (E 951), 3,5 mg sacharózy a 1,5 mg sorbitolu (E 420).

Pomocné látky so známym účinkom 100 mg

Každá žuvacia tableta obsahuje až do: 1,07 mg fruktózy, 0,93 mg aspartámu (E 951), 7 mg sacharózy a 2,9 mg sorbitolu (E 420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacia tableta

25 mg žuvacia tableta

Svetložltá okrúhla žuvacia tableta s logom spoločnosti MSD na jednej strane a „473“ na druhej strane.

100 mg žuvacia tableta

Svetlooranžová žuvacia tableta oválneho tvaru s deliacou ryhou na oboch stranách, s logom spoločnosti MSD a „477“ na jednej strane a bez nápisu na druhej strane.
Tableta sa môže rozdeliť na dve rovnaké 50 mg dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ISENTRESS je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (human immunodeficiency virus, HIV-1) (pozri časti 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

S liečbou má začať lekár, ktorý je skúsený v liečbe infekcie HIV.

Dávkovanie

ISENTRESS sa má používať v kombinácii s inými účinnými antiretrovírusovými liečbami (antiretroviral therapies, ART) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Maximálna dávka žuvacích tabliet je 300 mg dvakrát denne.

Pretože liekové formy majú rôzne farmakokinetické profily, ani žuvacie tablety a ani granulát na perorálnu suspenziu sa nemajú zamieňať za 400 mg alebo 600 mg tablety (pozri časť 5.2). Žuvacie tablety a granulát na perorálnu suspenziu sa neskúmali u dospievajúcich (12 až 18 rokov) a dospelých infikovaných HIV.

Pediatrická populácia

U detí s telesnou hmotnosťou minimálne 11 kg: žuvacia tableta sa podáva v dávke stanovenej na základe telesnej hmotnosti do maximálnej dávky 300 mg dvakrát denne, ako je uvedené v tabuľkách 1 a 2. Žuvacie tablety sú dostupné v silách 25 mg a 100 mg s deliacou ryhou.

O obmedzených údajoch, na základe ktorých sú založené tieto odporúčania dávkovania, pozri časť 5.2.

Tabuľka 1

Odporúčaná dávka* pre žuvacie tablety ISENTRESS u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou minimálne 25 kg

Telesná hmotnosť (kg)	Dávka	Počet žuvacích tabliet
25 do menej ako 28	150 mg dvakrát denne	1,5 x 100 mg [†] dvakrát denne
28 do menej ako 40	200 mg dvakrát denne	2 x 100 mg dvakrát denne
minimálne 40	300 mg dvakrát denne	3 x 100 mg dvakrát denne

*Odporúčanie dávkovania pre žuvacie tablety na základe telesnej hmotnosti je založené na dávke približne 6 mg/kg/dávka dvakrát denne (pozri časť 5.2).
[†]100 mg žuvacia tableta sa môže rozdeliť na rovnaké 50 mg dávky. Vždy, keď je to možné, sa však treba deleniu tabliet vyhnúť.

Pri veku minimálne 4 týždne a telesnej hmotnosti minimálne 3 kg do menej ako 25 kg: podáva sa dávka na základe telesnej hmotnosti, ako je uvedené v tabuľke 2.

U pacientov s telesnou hmotnosťou v rozmedzí 11 až 20 kg sa môže použiť buď žuvacia tableta, alebo perorálna suspenzia, ako je uvedené v tabuľke 2. Pacienti môžu užívať perorálnu suspenziu dovtedy, kým je ich telesná hmotnosť menej ako 20 kg. Správne dávkovanie pozri v tabuľke 2 (pozri časť 5.1).

Tabuľka 2

Odporúčaná dávka* pre ISENTRESS granulát na perorálnu suspenziu a žuvacie tablety u pediatrických pacientov vo veku najmenej 4 týždne a s telesnou hmotnosťou od 3 kg do 25 kg

Telesná hmotnosť (kg)	Objem (dávka) suspenzie, ktorý sa má podať	Počet žuvacích tabliet
3 do menej ako 4	2,5 ml (25 mg) dvakrát denne	
4 do menej ako 6	3 ml (30 mg) dvakrát denne	
6 do menej ako 8	4 ml (40 mg) dvakrát denne	
8 do menej ako 11	6 ml (60 mg) dvakrát denne	
11 do menej ako 14 [†]	8 ml (80 mg) dvakrát denne	3 x 25 mg dvakrát denne
14 do menej ako 20 [†]	10 ml (100 mg) dvakrát denne	1 x 100 mg dvakrát denne
20 do menej ako 25		1,5 x 100 mg [‡] dvakrát denne

* Odporúčanie dávkovania pre žuvacie tablety a perorálnu suspenziu v 10 ml vody na základe telesnej hmotnosti je založené na dávke približne 6 mg/kg/dávka dvakrát denne (pozri časť 5.2).
[†]Pri telesnej hmotnosti v rozmedzí 11 až 20 kg sa môže použiť ktorákoľvek z liekových foriem.
Poznámka: Žuvacie tablety sú dostupné ako 25 mg a 100 mg tablety.
[‡]100 mg žuvacia tableta sa môže rozdeliť na rovnaké 50 mg dávky.
Vždy, keď je to možné, sa však treba deleniu tabliet vyhnúť.

K dispozícii nie sú žiadne údaje u predčasne narodených novorodencov. Použitie ISENTRESSU u predčasne narodených novorodencov sa neodporúča.

Pacientov je potrebné poučiť, aby dodržiavali naplánované návštevy, pretože dávkovanie lieku ISENTRESS sa má upraviť podľa toho, ako dieťa rastie.

Ďalšie dostupné liekové formy a sily:

ISENTRESS je tiež dostupný ako 400 mg tablety ako aj granulát na perorálnu suspenziu. Ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania si prečítajte v SPC pre 400 mg tablety a granulát na perorálnu suspenziu.

Bezpečnosť a účinnosť raltegraviru u predčasne narodených novorodencov (< 37 týždňov tehotenstva) a novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou (< 2 000 g) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje u tejto populácie a nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

ISENTRESS je pre dospelých a deti a dospievajúcich (s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg) tiež dostupný ako 600 mg tablety, ktoré sa podávajú ako 1 200 mg jedenkrát denne (dve 600 mg tablety) u predtým neliečených pacientov alebo u pacientov vo virologickej supresii pri úvodnom režime lieku ISENTRESS 400 mg dvakrát denne. Ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností pre 600 mg tablety.

Staršie osoby

O použití raltegraviru u starších osôb sú k dispozícii obmedzené informácie (pozri časť 5.2). ISENTRESS sa má preto v tejto populácii používať s opatrnosťou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkými základnými poruchami pečene nebola bezpečnosť a účinnosť raltegraviru stanovená. Preto sa má ISENTRESS u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Žuvacie tablety ISENTRESS sa môžu podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pacientov je potrebné informovať, že súčasná antiretrovírusová terapia nelieči infekciu HIV a nebolo dokázané, že bráni prenosu HIV na iné osoby krvou.

Raltegravir má pomerne nízku genetickú bariéru voči rezistencii. Preto sa má raltegravir vždy, keď je to možné, podávať s dvoma ďalšími účinnými ART, aby sa minimalizovala možnosť virologického zlyhania a vzniku rezistencie (pozri časť 5.1).

U predtým neliečených pacientov sú údaje z klinických štúdií o použití raltegraviru obmedzené na použitie v kombinácii s dvoma nukleotidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI) (emtricitabín a tenofovir-dizoproxilfumarát).

Depresia

Bola hlásená depresia vrátane samovražedných myšlienok a správania, najmä u pacientov s depresiou alebo psychickým ochorením v anamnéze. U pacientov s depresiou alebo psychickým ochorením v anamnéze sa má postupovať s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť raltegraviru nebola stanovená u pacientov s ťažkými základnými poruchami pečene. Preto sa má raltegravir u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene používať s opatnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s už prítomným ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy majú počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít pečenej funkcie a majú byť monitorovaní podľa štandardnej praxe. Ak u takýchto pacientov existuje dôkaz zhoršenia ochorenia pečene, má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených kombinovanou antiretrovírusovou terapiou je zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (combination antiretroviral therapy, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa typicky pozorovali počas prvých týždňov alebo mesiacov po nasadení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Akékoľvek príznaky zápalu sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má nasadiť liečba.

Boli zaznamenané aj autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívacie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Antacidá

Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a horčík viedlo k zníženým plazmatickým hladinám raltegraviru. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Rifampicín

Pri súbežnom podávaní raltegraviru so silnými induktormi uridíndifosfátglukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 (napr. rifampicín) je potrebná opatnosť. Rifampicín znižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vplyv na účinnosť raltegraviru nie je známy. Ak sa však nedá vyhnúť súbežnému podávaniu s rifampicínom, môže sa u dospelých zvážiť zdvojnásobenie dávky raltegraviru. Neexistujú údaje poskytujúce návod na súbežné podávanie raltegraviru s rifampicínom u pacientov mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.5).

Myopatia a rabdomyolýza

Bola hlásená myopatia a rabdomyolýza. U pacientov, ktorí v minulosti mali myopatiu alebo rabdomyolýzu alebo majú akékoľvek predurčujúce faktory vrátane iných liekov spojených s týmito stavmi, je potrebné používať s opatnosťou (pozri časť 4.8).

Závažné kožné reakcie a reakcie z precitlivenosti

U pacientov užívajúcich raltegravir boli hlásené závažné, potenciálne život ohrozujúce a fatálne kožné reakcie, vo väčšine prípadov súbežne s inými liekmi spojenými s týmito reakciami. Tieto reakcie zahŕňajú prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy. Hlásené boli tiež reakcie z precitlivenosti a boli charakterizované vyrážkou, organickými nálezmi a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane zlyhania pečene. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky závažných kožných reakcií alebo reakcií z precitlivenosti (zahŕňajúce avšak nie obmedzené na závažnú kožnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú nevoľnosť, únavu, bolesť svalov a kĺbov, pľuzgiere, ranky v ústach, konjunktivitídu, opuch tváre, hepatitídu, eozinofiliu, angioedém), okamžite ukončíte podávanie raltegraviru alebo iných podozrivých liekov. Má sa sledovať klinický stav vrátane pečenevých aminotransferáz a má sa začať s vhodnou liečbou. Oddialenie ukončenia liečby raltegravikom alebo inými podozrivými liečivami po objavení sa závažnej vyrážky môže viesť k život ohrozujúcej reakcii.

Vyrážka

U pacientov predtým liečených režimom obsahujúcim raltegravir a darunavir, sa častejšie vyskytla vyrážka ako u pacientov dostávajúcich raltegravir bez darunaviru alebo darunavir bez raltegraviru (pozri časť 4.8).

25 mg žuvacia tableta

Fruktóza

Tento liek obsahuje až do 0,54 mg fruktózy v tablete. Fruktóza môže poškodiť zuby.

Sorbitol

Tento liek obsahuje až do 1,5 mg sorbitolu (E 420) v tablete. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Aspartám

Tento liek obsahuje aspartám (E 951), zdroj fenylalanínu. Každá 25 mg žuvacia tableta obsahuje až do 0,47 mg aspartámu, čo zodpovedá až do 0,05 mg fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre pacientov s fenylketonúriou.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Sacharóza

Tento liek obsahuje až do 3,5 mg sacharózy v každej 25 mg žuvacej tablete. Môže škodiť zubom.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

100 mg žuvacia tableta

Fruktóza

Tento liek obsahuje až do 1,07 mg fruktózy v tablete.
Fruktóza môže poškodiť zuby.

Sorbitol

Tento liek obsahuje až do 2,9 mg sorbitolu (E 420) v tablete.
Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Aspartám

Tento liek obsahuje aspartám (E 951), zdroj fenylalanínu. Každá 100 mg žuvacia tableta obsahuje až do 0,93 mg aspartámu, čo zodpovedá až do 0,10 mg fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre pacientov s fenylketonúriou.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Sacharóza

Tento liek obsahuje až do 7 mg sacharózy v každej 100 mg žuvacej tablete.
Môže škodiť zubom.
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie *in vitro* ukazujú, že raltegravir nie je substrátom enzýmov cytochrómu P450 (CYP), neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A, neinhibuje UDP glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 a 2B7, neindukuje CYP3A4 a neinhibuje transport sprostredkovaný P-glykoproteínom. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že raltegravir bude mať vplyv na farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo P-glykoproteínu.

Na základe *in vitro* a *in vivo* štúdií je raltegravir eliminovaný najmä metabolizáciou cez glukuronidačnú dráhu sprostredkovanú UGT1A1.

Vo farmakokinetike raltegraviru sa pozorovala značná inter- a intraindividuálna variabilita.

Vplyv raltegraviru na farmakokinetiku iných liečiv

V interakčných štúdiách nemal raltegravir klinicky významný vplyv na farmakokinetiku etravirínu, maraviroku, tenofovir-dizoproxilfumarátu, hormonálnych kontraceptív, metadónu, midazolamu alebo bocepreviru.

V niektorých štúdiách viedlo súbežné podávanie raltegraviru s darunavirom k miernemu zníženiu plazmatických koncentrácií darunaviru; mechanizmus tohto účinku nie je známy. Vplyv raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru sa však nezdá byť klinicky významný.

Vplyv iných liečiv na farmakokinetiku raltegraviru

Vzhľadom na to, že sa raltegravir primárne metabolizuje UGT1A1, pri súbežnom podávaní raltegraviru so silnými induktormi UGT1A1 (napr. rifampicínom) je potrebná opatrnosť. Rifampicín znižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vplyv na účinnosť raltegraviru nie je známy. Ak sa však nedá vyhnúť súbežnému podávaniu s rifampicínom, môže sa u dospelých zväziť zdvojnásobenie dávky raltegraviru. Neexistujú údaje poskytujúce návod na súbežné podávanie raltegraviru s rifampicínom u pacientov mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.4). Vplyv iných silných induktorov enzýmov metabolizujúcich liečivá, ako je fenytoín a fenobarbital, na UGT1A1 nie je známy. Menej silné induktory (napr. efavirenz, nevirapín, etravirín, rifabutín, glukokortikoidy, ľubovník bodkovaný, pioglitazón) sa môžu používať s odporúčanou dávkou raltegraviru.

Súbežné podávanie raltegraviru s liekmi, o ktorých sa vie, že sú silnými inhibítormi UGT1A1 (napr. atazanavir), môže zvýšiť plazmatické hladiny raltegraviru. Slabšie inhibítory UGT1A1 (napr. indinavir, sachinavir) môžu tiež zvýšiť plazmatické hladiny raltegraviru, ale v menšej miere ako atazanavir. Ďalej môže plazmatické hladiny raltegraviru zvýšiť tenofovir-dizoproxilfumarát, mechanizmus tohto účinku však nie je známy (pozri tabuľku 3). V klinických skúšaníach užívala veľká časť pacientov v rámci optimalizovaných základných režimov atazanavir a/alebo tenofovir-dizoproxilfumarát, liečivá, ktoré vedú k zvýšeniu plazmatických hladín raltegraviru. Bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov užívajúcich atazanavir a/alebo tenofovir-dizoproxilfumarát bol vo všeobecnosti podobný bezpečnostnému profilu pacientov, ktorí neužívali tieto liečivá. Preto nie je potrebná úprava dávky.

Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi dvojmocné kationy kovov môže cheláciou znížiť absorpciu raltegraviru, čo má za následok pokles plazmatických hladín raltegraviru. Užitie antacida obsahujúceho hliník alebo horčík do 6 hodín od podania raltegraviru výrazne znížilo plazmatické hladiny raltegraviru. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa preto neodporúča. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi uhličitan vápenatý znižuje plazmatické hladiny raltegraviru; táto interakcia sa však nepovažuje za klinicky významnú. Preto, ak sa raltegravir súbežne podáva s antacidami obsahujúcimi uhličitan vápenatý, nie je potrebná úprava dávky.

Súbežné podávanie raltegraviru s inými liečivami, ktoré zvyšujú pH v žalúdku (napr. omeprazol a famotidín), môže zvýšiť rýchlosť absorpcie raltegraviru a viesť k zvýšeným plazmatickým hladinám raltegraviru (pozri tabuľku 3). Bezpečnostné profily v podskupine pacientov v skúšaníach fázy III užívajúcich inhibítory protónovej pumpy alebo blokátory H₂-receptora boli porovnateľné s bezpečnostnými profilmi u pacientov, ktorí tieto antacida neužívali. Pri užívaní inhibítorov protónovej pumpy alebo blokátorov H₂-receptora sa preto nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Všetky interakčné štúdie sa vykonali u dospelých.

Tabuľka 3

Údaje o farmakokinetických interakciách u dospelých

Liečivá podľa terapeutick^{ej} oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibítory proteázy (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 41 % C _{12h} raltegraviru ↑ 77 % C _{max} raltegraviru ↑ 24 % (inhibícia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.

Liečivá podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 24 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 55 % C _{max} raltegraviru ↓ 18 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↓ 36 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 21 % C _{max} raltegraviru ↓ 36 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
etravirín (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 10 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 34 % C _{max} raltegraviru ↓ 11 % (indukcia UGT1A1) AUC etravirínu ↑ 10 % C _{12 h} etravirínu ↑ 17 % C _{max} etravirínu ↑ 4 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani etravirínu.
<i>Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy</i>		
tenofovir-dizoproxilfumarát (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 49 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 3 % C _{max} raltegraviru ↑ 64 % (mechanizmus interakcie neznámy) AUC tenofovuru ↓ 10 % C _{24 h} tenofovuru ↓ 13 % C _{max} tenofovuru ↓ 23 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani tenofovir-dizoproxilfumarátu.
<i>Inhibítory CCR5</i>		
maravirok (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 37 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 28 % C _{max} raltegraviru ↓ 33 % (mechanizmus interakcie neznámy) AUC maraviroku ↓ 14 % C _{12 h} maraviroku ↓ 10 % C _{max} maraviroku ↓ 21 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani maraviroku.
HCV ANTIVIROTIKÁ		
<i>Inhibítory proteázy NS3/4A (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↑ 4 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 25 % C _{max} raltegraviru ↑ 11 % (mechanizmus interakcie neznámy)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani bocepreviru.

Liečivá podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIMIKROBIÁLNE LIEČIVÁ		
<i>Antimykobakteriálne liečivá</i>		
rifampicín (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↓ 40 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 61 % C _{max} raltegraviru ↓ 38 % (indukcia UGT1A1)	Rifampicín znižuje plazmatické hladiny raltegraviru. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu s rifampicínom, môže sa zvážiť zdvojnásobenie dávky raltegraviru (pozri časť 4.4).
SEDATÍVA		
midazolam (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC midazolamu ↓ 8 % C _{max} midazolamu ↑ 3 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani midazolamu. Tieto výsledky ukazujú, že raltegravir nie je induktor ani inhibitor CYP3A4, a preto sa pri raltegravire nepredpokladá, že ovplyvní farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4.
ANTACIDÁ OBSAHUJÚCE KATIÓN KOVOV		
antacidum obsahujúce hliník a hydroxid horečnatý (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 49 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 63 % C _{max} raltegraviru ↓ 44 % <u>2 hodiny pred podaním raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 51 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 56 % C _{max} raltegraviru ↓ 51 % <u>2 hodiny po podaní raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 30 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 57 % C _{max} raltegraviru ↓ 24 % <u>6 hodín pred podaním raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 13 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 50 % C _{max} raltegraviru ↓ 10 % <u>6 hodín po podaní raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 11 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 49 % C _{max} raltegraviru ↓ 10 % (chelácia katiónov kovov)	Antacidá obsahujúce hliník a horčík znižujú plazmatické hladiny raltegraviru. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa neodporúča.
antacidum obsahujúce uhličitan vápenatý (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 55 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 32 % C _{max} raltegraviru ↓ 52 % (chelácia katiónov kovov)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.

Liečivá podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Ďalšie KATIÓNY KOVOV		
Soli železa	Očakáva sa: AUC raltegraviru ↓ (chelácia katiónov kovov)	Keďže pri súbežnom podaní solí železa sa očakáva zníženie plazmatických hladín raltegraviru, užitie solí železa najmenej dve hodiny po podaní raltegraviru môže pomôcť obmedziť tento účinok.
BLOKÁTORY H₂-RECEPTORA A INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY		
omeprazol (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 37 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 24 % C _{max} raltegraviru ↑ 51 % (zvýšená rozpustnosť)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
famotidín (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 44 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 6 % C _{max} raltegraviru ↑ 60 % (zvýšená rozpustnosť)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA		
etinylestradiol norelgestromín (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC etinylestradiolu ↓ 2 % C _{max} etinylestradiolu ↑ 6 % AUC norelgestromínu ↑ 14 % C _{max} norelgestromínu ↑ 29 %	Nie je potrebná úprava dávkovania raltegraviru ani hormonálnych kontraceptív (na báze estrogénu a/alebo progesterónu).
OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ		
metadón (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC metadónu ↔ C _{max} metadónu ↔	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani metadónu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje pre použitie žuvacích tabliet s obsahom raltegraviru u gravidných žien. Veľké množstvo údajov u gravidných žien vystavených raltegraviru 400 mg dvakrát denne počas prvého trimestra (viac ako 1 000 prospektívne sledovaných ukončených gravidít) nepoukazuje na malformačnú toxicitu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Malé množstvo údajov u gravidných žien vystavených raltegraviru 400 mg dvakrát denne počas druhého a/alebo tretieho trimestra (300 až 1 000 prospektívne sledovaných ukončených gravidít) nepoukazuje na zvýšené riziko fetálnej/neonatólnej toxicity.

Žuvacie tablety s obsahom raltegraviru sa majú používať počas gravidity len vtedy, ak očakávaný prínos prevyšuje možné riziko pre plod. Odporúčania na dávkovanie, pozri časť 4.2.

Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou

Aby bolo možné monitorovať účinky na matku-plod u pacientok, u ktorých došlo k neúmyselnému podaniu raltegraviru počas gravidity, bol založený Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou. Lekári sú nabádaní registrovať pacientky v tomto registri.

Ako všeobecné pravidlo pri rozhodovaní o použití antiretrovírusových liečiv na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa majú na stanovenie bezpečnosti pre plod vziať do úvahy údaje u zvierat, ako aj klinická skúsenosť u gravidných žien.

Dojčenie

Raltegravir/metabolity sa vylučujú do ľudského mlieka v takom rozsahu, že účinok u dojčených novorodencov/dojčiat je pravdepodobný. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie raltegraviru/metabolitov do mlieka (podrobné informácie, pozri časť 5.3).

Riziko pre novorodencov/dojčatá nie je možné vylúčiť.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

Pri dávkach do 600 mg/kg/deň, ktoré viedli k 3-násobne vyššej expozícii, ako je expozícia pri odporúčaných dávkach pre ľudí, sa u samcov a samíc potkana nepozoroval žiadny účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov sa počas liečby režimami obsahujúcimi raltegravir hlásil závrat. Závrat môže ovplyvniť schopnosť niektorých pacientov viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V randomizovaných klinických skúšaní sa raltegravir 400 mg dvakrát denne podával v kombinácii s fixnými alebo optimalizovanými základnými liečebnými režimami predtým neliečeným dospelým (N=547) a dospelým, ktorí už mali skúsenosť s liečbou (N=462) po dobu 96 týždňov. Ďalších 531 predtým neliečených dospelých dostávalo raltegravir 1 200 mg jedenkrát denne s emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilfumarátom po dobu 96 týždňov. Pozri časť 5.1.

Počas liečby boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami bolesť hlavy, nauzea a bolesť brucha. Najčastejšie hlásenou závažnou nežiaducou reakciou bol syndróm imunitnej reaktívácie a vyrážka. V klinických skúšaní boli miery ukončenia liečby raltegravírom v dôsledku nežiaducich reakcií 5 % alebo menej.

Pri používaní raltegraviru 400 mg dvakrát denne po uvedení na trh bola menej často hlásenou závažnou nežiaducou reakciou rabdomyolýza.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré považoval skúšajúci za kauzálne súvisiace s raltegravírom (samotným alebo v kombinácii s inou ART) ako aj nežiaduce reakcie stanovené pri sledovaní lieku po uvedení na trh, sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov. Frekvencie výskytu sú definované ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie Raltegravir (samotný alebo v kombinácii s inou ART)
Infekcie a nákazy	Menej časté	genitálny herpes, folikulitída, gastroenteritída, herpes simplex, infekcia herpes vírusom, herpes zoster, chrípka, absces lymfatickej uzliny, molluscum contagiosum, nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	kožný papilóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	anémia, anémia z nedostatku železa, bolesť lymfatickej uzliny, lymfadenopatia, neutropénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	syndróm imunitnej reaktívacie, precitlivosť na liečivo, precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	znižená chuť do jedla
	Menej časté	kachexia, diabetes mellitus, dyslipidémia, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hyperlipidémia, hyperfágia, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, porucha telesného tuku
Psychické poruchy	Časté	neobvyklé sny, insomnie, nočná mora, abnormálne správanie, depresia
	Menej časté	mentálna porucha, pokus o suicídium, anxieta, stav zmätenosti, depresívna nálada, veľká depresia, stredná insomnie, zmena nálady, záchvat paniky, porucha spánku, suicidálne myšlienky, suicidálne správanie (obzvlášť u pacientov s psychickým ochorením v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Časté	závrat, bolesť hlavy, psychomotorická hyperaktivita
	Menej časté	amnézia, syndróm karpálneho tunela, kognitívna porucha, porucha pozornosti, posturálny závrat, porucha chuti, hypersomnia, hypestézia, letargia, porucha pamäti, migréna, periférna neuropatia, parestézia, somnolencia, tenzná bolesť hlavy, tras, slabá kvalita spánku
Poruchy oka	Menej časté	porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
	Menej časté	tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	palpitácie, sinusová bradykardia, ventrikulárne extrasystoly
Poruchy ciev	Menej časté	nával tepla, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	dysfónia, epistaxa, nazálna kongescia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie Raltegravir (samotný alebo v kombinácii s inou ART)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	abdominálna distenzia, bolesť brucha, hnačka, flatulencia, nauzea, vracanie, dyspepsia
	Menej časté	gastritída, abdominálny diskomfort, bolesť v hornej časti brucha, citlivosť v oblasti brucha, anorektálny diskomfort, zápcha, sucho v ústach, diskomfort v epigastriu, erozívna duodenitída, eruktácia, gastroezofágová refluxová choroba, gingivitída, glositída, odynofágia, akútna pankreatitída, peptický vred, krvácanie z rekta
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	hepatitída, hepatálna steatóza, alkoholická hepatitída, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka
	Menej časté	akné, alopecia, akneiformná dermatitída, suchá koža, erytém, ochabnutie tváre, hyperhidróza, lipoatrofia, získaná lipodystrofia, lipohypertrofia, nočné potenie, prurigo, pruritus, generalizovaný pruritus, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pruritická vyrážka, kožná lézia, urtikária, xeroderma, Stevensov-Johnsonov syndróm, liekový exantém s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	artralgia, artritída, bolesť chrbta, bolesť v boku, muskuloskeletálna bolesť, myalgia, bolesť krku, osteopénia, bolesť v končatine, tendonitída, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	zlyhanie obličiek, nefritída, nefrolitiáza, noktúria, renálna cysta, porucha funkcie obličiek, tubulointersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	erektilná dysfunkcia, gynekomastia, príznaky menopauzy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	asténia, únava, pyrexia
	Menej časté	diskomfort v hrudníku, triaška, opuch tváre, zväčšenie tukového tkaniva, pocit nervozity, nevoľnosť, submandibulárna masa, periférny edém, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zvýšenie alanínaminotransferázy, atypické lymfocyty, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie triglyceridov v krvi, zvýšenie lipázy, zvýšená hladina pankreatickej amylázy v krvi
	Menej časté	zníženie absolútneho počtu neutrofilov, zvýšenie alkalickéj fosfatázy, zníženie albumínu v krvi, zvýšenie amylázy v krvi, zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie glukózy v krvi, zvýšenie močovínového dusíka v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy, zvýšenie krvnej glukózy nalačno, prítomnosť glukózy v moči, zvýšenie vysokodenzitného lipoproteínu, zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru, zvýšenie nízkodenzitného lipoproteínu, zníženie počtu trombocytov, prítomnosť erytrocytov v moči, zväčšenie obvodu pásu, zvýšenie hmotnosti, zníženie počtu leukocytov
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	náhodné predávkovanie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, aj u predtým neliečených pacientov, a ktorým bol nasadený raltegravir spolu s inými antiretrovírusovými liečivami, bola hlásená rakovina. Jednalo sa o špecifické typy a výskyty rakoviny, aké sa očakávajú u vysoko imunodeficientnej populácie. Riziko vzniku rakoviny bolo v týchto štúdiách podobné v skupinách dostávajúcich raltegravir a v skupinách dostávajúcich porovnávané liečivá.

U pacientov liečených raltegravirom sa pozorovali abnormálne laboratórne hodnoty kreatínkinázy stupňa 2-4. Bola hlásená myopatia a rabdomyolýza. U pacientov, ktorí v minulosti mali myopatiu alebo rabdomyolýzu alebo majú akékoľvek predurčujúce faktory vrátane iných liekov spojených s týmito stavmi, je potrebné používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli zaznamenané aj autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Pri každej z nasledovných klinických nežiaducich reakcií sa objavil minimálne jeden závažný výskyt: genitálny herpes, anémia, syndróm imunitnej reaktívácie, depresia, mentálna porucha, pokus o suicídium, gastritída, hepatitída, zlyhanie obličiek, náhodné predávkovanie.

V klinických štúdiách pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, sa v režimoch obsahujúcich raltegravir a darunavir v porovnaní s režimami obsahujúcimi raltegravir bez darunaviru alebo darunavir bez raltegraviru častejšie pozorovala vyrážka, bez ohľadu na príčinu jej vzniku. Vyrážka, ktorá sa podľa názoru skúšajúceho považovala za súvisiacu s liekom, sa objavila v podobných mierach výskytu. Miery výskytu vyrážky upravené na expozíciu (všetky príčiny) boli 10,9 pri raltegravire + darunavire, 4,2 pri raltegravire bez darunaviru a 3,8 pri darunavire bez raltegraviru na 100 pacientorokov (PYR) a miery výskytu vyrážky súvisiacej s liekom boli 2,4 pri raltegravire + darunavire, 1,1 pri raltegravire bez darunaviru a 2,3 pri darunavire bez raltegraviru na 100 PYR. Vyrážky pozorované v klinických štúdiách boli mierne až stredne závažné a nevedli k vysadeniu liečby (pozri časť 4.4).

Pacienti súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

V klinických skúšaní sa raltegravirom v kombinácii s inými liečivami proti HIV-1 liečilo 79 pacientov súbežne infikovaných hepatitídou B, 84 pacientov súbežne infikovaných hepatitídou C a 8 pacientov súbežne infikovaných hepatitídou B a C. Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil raltegraviru u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C podobný profilu u pacientov bez súbežnej infekcie vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C, hoci miery abnormalít AST a ALT boli o niečo vyššie v podskupine so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C.

U pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, sa abnormálne laboratórne hodnoty stupňa 2 alebo vyššieho, čo vyjadruje stupeň zhoršenia oproti východiskovým hodnotám AST, ALT alebo celkového bilirubínu, vyskytli v 96. týždni u 29 %, 34 %, resp. 13 % súbežne infikovaných pacientov liečených raltegravirom, oproti 11 %, 10 %, resp. 9 % všetkých ostatných pacientov liečených raltegravirom. U predtým neliečených pacientov sa abnormálne laboratórne hodnoty stupňa 2 alebo vyššieho, čo vyjadruje stupeň zhoršenia oproti východiskovým hodnotám AST, ALT alebo celkového bilirubínu, vyskytli v 240. týždni u 22 %, 44 %, resp. 17 % súbežne infikovaných pacientov liečených raltegravirom, oproti 13 %, 13 %, resp. 5 % všetkých ostatných pacientov liečených raltegravirom.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 18 rokov

Raltegravir sa skúmal u 126 detí a dospievajúcich infikovaných HIV-1 vo veku od 2 do 18 rokov so skúsenosťou s antiretrovírusovou liečbou v kombinácii s inými antiretrovírusovými liečivami v štúdiu IMPAACT P1066 (pozri časti 5.1 a 5.2). 96 zo 126 pacientov dostávalo odporúčanú dávku raltegraviru.

U týchto 96 detí a dospievajúcich boli frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom do 48. týždňa porovnateľné s nežiaducimi reakciami, ktoré sa pozorovali u dospelých.

U jedného pacienta sa vyskytli klinické nežiaduce reakcie psychomotorickej hyperaktivity 3. stupňa, abnormálne správanie a insomnia, ktoré súviseli s liekom; u jedného pacienta sa objavila závažná alergická vyrážka 2. stupňa súvisiaca s liekom.

U jedného pacienta sa objavili laboratórne abnormality, hladiny AST 4. stupňa a hladiny ALT 3. stupňa, ktoré súviseli s liekom a ktoré sa považovali za závažné.

Dojčatá a batolátá vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky

Raltegravir sa tiež skúmal u 26 dojčiat a batoliat infikovaných HIV-1 vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky v kombinácii s inými antiretrovírusovými liečivami v štúdiu IMPAACT P1066 (pozri časti 5.1 a 5.2).

U týchto 26 dojčiat a batoliat boli frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom do 48. týždňa porovnateľné s nežiaducimi reakciami, ktoré sa pozorovali u dospelých.

U jedného pacienta sa vyskytla závažná alergická vyrážka 3. stupňa súvisiaca s liekom, ktorá viedla k ukončeniu liečby.

Novorodenci vystavení HIV-1

V IMPAACT P1110 (pozri časť 5.2) boli novorodenci, ktorí boli vhodní na zaradenie, narodení v gestačnom veku najmenej 37 týždňov a vážili najmenej 2 kg. Šestnásť novorodencov dostalo 2 dávky ISENTRESSU v prvých dvoch týždňoch svojho života a 26 novorodencov dostávalo ISENTRESS každý deň počas 6 týždňov; všetci boli sledovaní počas 24 týždňov. Nevyskytli sa žiadne klinické nežiaduce udalosti súvisiace s liekom a vyskytli sa tri laboratórne nežiaduce udalosti súvisiace s liekom (jedna prechodná neutropénia stupňa 4 u osoby dostávajúcej liečbu s obsahom zidovudínu na prevenciu prenosu z matky na dieťa (prevention of mother to child transmission, PMTCT) a dve udalosti zvýšenia bilirubínu (jedna stupňa 1 a druhá stupňa 2) považované za nezávažné a nevyžadujúce špeciálnu liečbu).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

O liečbe predávkovania raltegravirom nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie.

V prípade predávkovania sa odporúča vykonať štandardné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný materiál z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie (vrátane vyhotovenia elektrokardiogramu) a ak je to potrebné, nasadiť podpornú liečbu. Treba vziať do úvahy, že raltegravir je na klinické použitie vo forme draselnej soli. Nie je známe, do akej miery je raltegravir dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory integrázy, ATC kód: J05AJ01

Mechanizmus účinku

Raltegravir je inhibítor prenosu reťazcov integrázou účinný proti vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV-1). Raltegravir inhibuje katalytickú aktivitu integrázy, enzýmu kódovaného HIV, ktorý je potrebný na vírusovú replikáciu. Inhibícia integrázy zabraňuje kovalentnému vloženiu alebo integrácii genómu HIV do genómu hostiteľskej bunky. Genómy HIV, ktoré sa nedokážu včleniť, nemôžu riadiť tvorbu nových infekčných vírusových častíc, takže inhibícia integrácie zabraňuje šíreniu vírusovej infekcie.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Raltegravir v koncentráciách 31 ± 20 nmol/l viedol k 95 % inhibícii (IC_{95}) replikácie HIV-1 (v porovnaní s neliečenou kultúrou infikovanou vírusom) v ľudských T-lymfoidných bunkových kultúrach infikovaných na bunkovú líniu adaptovaným HIV-1 variantom H9IIIB. Okrem toho raltegravir inhiboval vírusovú replikáciu v kultúrach mitogénom aktivovaných ľudských mononukleárov z periférnej krvi infikovaných rôznymi primárnymi klinickými izolátmi HIV-1 vrátane izolátov z 5 podtypov non-B a izolátov rezistentných voči inhibítorom reverznej transkriptázy a inhibítorom proteázy. V teste s jedným cyklom infekcie raltegravir inhiboval infekciu 23 izolátmi HIV reprezentujúcimi 5 podtypov non-B a 5 cirkulujúcich rekombinantných foriem s hodnotami IC_{50} v rozsahu od 5 do 12 nmol/l.

Rezistencia

Väčšina vírusov izolovaných od pacientov, u ktorých raltegravir zlyhal, mala vysokú úroveň rezistencie voči raltegraviru vyplývajúcu z prítomnosti dvoch alebo viacerých mutácií v integráze. Väčšina mala charakteristickú mutáciu 155. aminokyseliny (N155 zamenená za H), 148. aminokyseliny (Q148 zamenená za H, K alebo R) alebo 143. aminokyseliny (Y143 zamenená za H, C alebo R), popri jednej alebo viacerých ďalších mutáciách integrázy (napr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Charakteristické mutácie znižovali citlivosť vírusu voči raltegraviru a prítomnosť ďalších mutácií mala za následok ďalší pokles citlivosti voči raltegraviru. Faktory, ktoré znižovali pravdepodobnosť vzniku rezistencie, zahŕňali nižšiu základnú vírusovú záťaž a použitie iných účinných antiretrovírusových liečiv. Mutácie spôsobujúce rezistenciu na raltegravir vo všeobecnosti spôsobujú aj rezistenciu na elvitegravir, inhibítor prenosu reťazcov integrázou. Mutácie 143. aminokyseliny spôsobujú väčšiu rezistenciu na raltegravir ako na elvitegravir a mutácia E92Q spôsobuje väčšiu rezistenciu na elvitegravir ako na raltegravir. Pri vírusoch s mutáciou 148. aminokyseliny spolu s jednou alebo viacerými inými mutáciami rezistencie na raltegravir sa môže vyskytovať aj klinicky významná rezistencia na dolutegravir.

Klinická skúsenosť

Dôkaz účinnosti raltegraviru bol založený na analýzach 96-týždňových údajov z dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných skúšaní (BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2, Protokoly 018 a 019) u dospelých pacientov infikovaných HIV-1, ktorí už mali skúsenosť s antiretrovírusovou liečbou a na analýze 240-týždňových údajov z randomizovaného, dvojito zaslepeného, aktívnym komparátorom kontrolovaného skúšania (STARTMRK, Protokol 021) u dospelých pacientov infikovaných HIV-1 predtým neliečených antiretrovírusovou liečbou.

Účinnosť

Dospelí pacienti, ktorí už mali skúsenosť s liečbou

BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 (multicentrické randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované skúšania) hodnotili bezpečnosť a antiretrovírusovú aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denne oproti placebo v kombinácii s optimalizovanou základnou terapiou (optimised background therapy, OBT) u pacientov infikovaných HIV vo veku 16 rokov a starších s dokumentovanou rezistenciou na minimálne jeden liek v každej z 3 tried (NRTI, NNRTI, PI) antiretrovírusovej terapie. Pred randomizáciou zvolil skúšajúci OBT na základe pacientovej doterajšej liečebnej anamnézy, ako aj na základe východiskového testovania genotypovej a fenotypovej vírusovej rezistencie.

Demografia (pohlavie, vek a rasa) a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi skupinami dostávajúcimi raltegravir 400 mg dvakrát denne a placebo porovnateľné. Pacienti boli v minulosti vystavení mediánu 12 antiretrovírotík počas mediánu 10 rokov. V rámci OBT sa použil medián 4 ART.

Výsledky 48-týždňových a 96-týždňových analýz

Stále výsledky (48. týždeň a 96. týždeň) u pacientov s odporúčanou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denne zo zlúčených štúdií BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 sú znázornené v tabuľke 4.

Tabuľka 4
Výsledky účinnosti v 48. a 96. týždni

BENCHMRK 1 a 2 zlúčené	48. týždeň		96. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)
Percento HIV-RNA <400 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100 000 kópií/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 buniek/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Skóre citlivosti (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 a vyššie	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Percento HIV-RNA <50 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100 000 kópií/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 buniek/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Skóre citlivosti (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 a vyššie	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

BENCHMRK 1 a 2 zlučené	48. týždeň		96. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)
Priemerná zmena počtu CD4 buniek (95 % IS), bunky/mm³				
Všetci pacienti [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤100 000 kópií/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
>200 buniek/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Skóre citlivosti (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 a vyššie	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Pacient, ktorý nedokončil štúdiu, sa posudzuje ako zlyhanie: pacienti, ktorí predčasne prerušili, sú následne pokladaní za neúspešných. Hlásené je percento pacientov s odpoveďou a príslušný 95 % interval spoľahlivosti (IS).

[‡] Na analýzu podľa prognostických faktorov sa pre percentá <400 a 50 kópií/ml virologické zlyhania prenášali (carried forward). Pre priemerné zmeny počtu CD4 sa na virologické zlyhania použila metóda prenosu východiskovej hodnoty (baseline-carry-forward).

[§] Skóre genotypovej citlivosti (GSS) bolo definované ako súčet perorálnych ART v optimalizovanej základnej terapii (OBT), na ktoré vírusový izolát pacienta vykazoval genotypovú citlivosť na základe testu genotypovej rezistencie. Použitie enfuvirtidu v OBT u pacientov, ktorí nemali predchádzajúcu skúsenosť s enfuvirtidom, sa počítalo ako jeden účinný liek v OBT. Podobne sa použitie darunaviru v OBT u pacientov doposiaľ neliečených darunavirom počítalo ako jeden účinný liek v OBT.

Raltegravir dosiahol virologické odpovede (pri použití prístupu: pacient, ktorý nedokončil=zlyhanie) HIV RNA <50 kópií/ml v 16. týždni u 61,7 % pacientov, v 48. týždni u 62,1 % pacientov a v 96. týždni u 57,0 %. U niektorých pacientov došlo medzi 16. a 96. týždňom k opätovnému vírusovému nárastu. Faktory spojené so zlyhaním zahŕňajú vysokú počiatočnú vírusovú záťaž a OBT, ktorá nezahŕňala minimálne jedno účinné liečivo.

Prechod na raltegravir

Štúdie SWITCHMRK 1 a 2 (Protokoly 032 a 033) hodnotili pacientov infikovaných HIV, ktorí dostávali supresívnu (skrining HIV RNA <50 kópií/ml; stabilný režim >3 mesiace) terapiu s lopinavirom 200 mg (+) ritonavírom 50 mg 2 tablety dvakrát denne plus najmenej 2 nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, a randomizovali ich v pomere 1:1 tak, aby pokračovali v užívaní lopinaviru (+) ritonaviru 2 tablety dvakrát denne (n=174, resp. n=178) alebo sa lopinavir (+) ritonavir nahradili raltegravírom 400 mg dvakrát denne (n=174, resp. n=176). Pacienti s virologickým zlyhaním v anamnéze neboli vylúčení a počet predchádzajúcich antiretrovírusových terapií nebol obmedzený.

Tieto štúdie boli ukončené po primárnej analýze účinnosti v 24. týždni, pretože sa im nepodarilo preukázať neinferioritu raltegraviru oproti lopinaviru (+) ritonaviru. V oboch štúdiách sa v 24. týždni supresia HIV RNA na menej ako 50 kópií/ml udržala u 84,4 % pacientov v skupine s raltegravírom oproti 90,6 % v skupine s lopinavirom (+) ritonavírom (pacienti, ktorí nedokončili štúdiu = zlyhanie). O potrebe podávať raltegravir s dvoma ďalšími účinnými liečivami pozri časť 4.4.

Predtým neliečení dospelí pacienti

V STARTMRK (multicentrické randomizované, dvojito zaslepené, aktívnym komparátorom kontrolované skúšanie) sa hodnotila bezpečnosť a antiretrovírusová aktivita raltegraviru 400 mg dvakrát denne oproti efavirenzu 600 mg večer pred spaním, v kombinácii s emtricitabínom (+) tenofovir-dizoproxilfumarátom, u predtým neliečených pacientov infikovaných HIV s HIV RNA >5 000 kópií/ml. Randomizácia bola stratifikovaná podľa skriningu hladiny HIV RNA ($\leq 50\,000$ kópií/ml a $>50\,000$ kópií/ml) a podľa infekcie hepatitídou B alebo C (pozitívna alebo negatívna).

Demografia (pohlavie, vek a rasa) a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi skupinou užívajúcou raltegravir 400 mg dvakrát denne a skupinou, ktorá užívala efavirenz 600 mg večer pred spaním, porovnateľné.

Výsledky 48-týždňových a 240-týždňových analýz

Pokiaľ ide o primárny cieľový ukazovateľ účinnosti, podiel pacientov, ktorí dosiahli HIV RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni, bol 241/280 (86,1 %) v skupine užívajúcej raltegravir a 230/281 (81,9 %) v skupine užívajúcej efavirenz. Terapeutický rozdiel (raltegravir – efavirenz) bol 4,2 % s príslušným 95 % IS (-1,9, 10,3), čo potvrdzuje, že raltegravir nie je inferiorný oproti efavirenzu (p-hodnota pre neinferioritu <0,001). Terapeutický rozdiel (raltegravir – efavirenz) v 240. týždni bol 9,5 %, s príslušným 95 % IS (1,7, 17,3). Výsledky v 48. týždni a 240. týždni u pacientov užívajúcich odporúčanú dávku raltegraviru 400 mg dvakrát denne zo štúdie STARTMRK sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5

Výsledky účinnosti v 48. a 240. týždni

Štúdia STARTMRK	48. týždeň		240. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)
Percento HIV-RNA <50 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤100 000 kópií/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
>200 buniek/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Vírusový podtyp vetvy B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
nepatriaci do vetvy B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Priemerná zmena počtu CD4 buniek (95 % IS), bunky/mm³				
Všetci pacienti [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤100 000 kópií/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
>200 buniek/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)

Štúdia STARTMRK		48. týždeň		240. týždeň	
		Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)
Parameter	Vírusový podtyp vetvy B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
	nepatriaci do vetvy B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Pacient, ktorý nedokončil štúdiu, sa posudzuje ako zlyhanie: pacienti, ktorí predčasne prerušili, sú následne pokladaní za neúspešných. Hlásené je percento pacientov s odpoveďou a príslušný 95 % interval spoľahlivosti (IS).

‡ Na analýzu podľa prognostických faktorov sa pre percentá <50 a 400 kópií/ml virologické zlyhania prenášali (carried forward). Pre priemerné zmeny počtu CD4 sa na virologické zlyhania použila metóda prenosu východiskovej hodnoty (baseline-carry-forward).

Poznámky: Analýza vychádza zo všetkých dostupných údajov.
Raltegravir a efavirenz sa podávali s emtricitabínom (+) tenofovir-dizoproxilfumarátom.

Pediatrická populácia

Deti a dospelávajúci vo veku od 2 do 18 rokov

IMPAACT P1066 je otvorené multicentrické skúšanie fázy I/II na zhodnotenie farmakokinetického profilu, bezpečnosti, znášateľnosti a účinnosti raltegraviru u detí infikovaných HIV. Do tejto štúdie bolo zaradených 126 detí a dospelávajúcich vo veku od 2 do 18 rokov so skúsenosťou s liečbou. Pacienti boli rozdelení podľa veku, zaradili sa najprv dospelávajúci a následne potom mladšie deti. Pacienti dostávali buď 400 mg v liekovej forme tabliet (vek od 6 do 18 rokov) alebo liekovú formu žuvacie tablety (vek od 2 do menej ako 12 rokov). Raltegravir sa podával s optimalizovaným základným režimom.

Úvodné obdobie hľadania dávky zahŕňalo intenzívne farmakokinetické hodnotenie. Výber dávky vychádzal z dosiahnutia podobnej plazmatickej expozície a minimálnej koncentrácie raltegraviru, aké sa pozorovali u dospelých a z akceptovateľnej krátkodobej bezpečnosti. Po výbere dávky boli na posúdenie dlhodobej bezpečnosti, znášateľnosti a účinnosti zaradení ďalší pacienti. 96 zo 126 pacientov dostávalo odporúčanú dávku raltegraviru (pozri časť 4.2).

Tabuľka 6

Východiskové charakteristiky a výsledky účinnosti v 24. a 48. týždni štúdie IMPAACT P1066 (vo veku 2 až 18 rokov)

Parameter	Populácia užívajúca konečnú dávku	
	N = 96	
Demografia		
Vek (roky), medián [rozsah]	13 [2 – 18]	
Mužské pohlavie	49 %	
Rasa		
Kaukazský typ	34 %	
Černosi	59 %	
Východiskové charakteristiky		
Plazmatická HIV-1 RNA (log ₁₀ kópie/ml), priemer [rozsah]	4,3 [2,7 - 6]	
Počet CD4 buniek (bunky/mm ³), medián [rozsah]	481 [0 – 2 361]	
Percento CD4, medián [rozsah]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA > 100 000 kópií /ml	8 %	
Kategória B alebo C CDC HIV	59 %	
Predchádzajúce použitie ART podľa triedy		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Odpoveď	24. týždeň	48. týždeň
Dosiahnutý ≥ 1 log ₁₀ pokles HIV RNA oproti východiskovej hodnote alebo < 400 kópií/ml	72 %	79 %
Dosiahnutá HIV RNA < 50 kópií/ml	54 %	57 %
Priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek (%) oproti východiskovým hodnotám	119 buniek/mm ³ (3,8 %)	156 buniek/mm ³ (4,6 %)

Dojčatá a batolátá vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky

Štúdia IMPAACT P1066 tiež zahŕňala dojčatá a batolátá vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky infikované HIV, ktoré predtým dostávali antiretrovírusovú liečbu buď ako profylaxiu na prevenciu prenosu z matky na dieťa (PMTCT) a/alebo v kombinovanej antiretrovírusovej liečbe na liečbu infekcie HIV. Raltegravir sa podával vo forme granulátu na perorálnu suspenziu bez ohľadu na jedlo v kombinácii s optimalizovaným základným režimom, ktorý u dvoch tretín pacientov zahŕňal lopinavir plus ritonavir.

Tabuľka 7

Východiskové charakteristiky a výsledky účinnosti v 24. a 48. týždni štúdie IMPAACT P1066 (vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky)

Parameter	N = 26	
Demografia		
Vek (týždne), medián [rozsah]	28 [4 – 100]	
Mužské pohlavie	65 %	
Rasa		
Kaukazský typ	8 %	
Černosi	85 %	
Východiskové charakteristiky		
Plazmatická HIV-1 RNA (log ₁₀ kópie/ml), priemer [rozsah]	5,7 [3,1 – 7]	
Počet CD4 buniek (bunky/mm ³), medián [rozsah]	1 400 [131 – 3 648]	
Percento CD4, medián [rozsah]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNA > 100 000 kópií /ml	69 %	
Kategória B alebo C CDC HIV	23 %	
Predchádzajúce použitie ART podľa triedy		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
Odpoveď	24. týždeň	48. týždeň
Dosiahnutý ≥ 1 log ₁₀ pokles HIV RNA oproti východiskovej hodnote alebo < 400 kópií/ml	91 %	85 %
Dosiahnutá HIV RNA < 50 kópií/ml	43 %	53 %
Priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek (%) oproti východiskovým hodnotám	500 buniek/mm ³ (7,5 %)	492 buniek/mm ³ (7,8 %)
Virologické zlyhanie	24. týždeň	48. týždeň
Pacient bez odpovede	0	0
Rebounder	0	4
Počet s dostupným genotypom*	0	2

*U jedného pacienta sa vyskytla mutácia v polohe 155.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podali jednotlivé perorálne dávky raltegraviru nalačno, sa preukázalo, že sa raltegravir rýchlo absorbuje s t_{max} približne 3 hodiny po podaní dávky. AUC a C_{max} raltegraviru sa zvyšujú úmerne dávke v rozmedzí dávok 100 mg až 1 600 mg. C_{12h} raltegraviru sa zvyšuje úmerne dávke v rozmedzí dávok 100 až 800 mg a zvyšuje sa o niečo menej, ako je úmerné dávke v rozmedzí dávok 100 mg až 1 600 mg. Dávková proporcionálnosť nebola stanovená u pacientov.

Pri dávkovaní dvakrát denne sa farmakokinetický rovnovážny stav dosahuje rýchlo, približne v priebehu prvých 2 dní užívania lieku. Dochádza len k malej až žiadnej kumulácii v AUC a C_{max} a dokázaná je mierna kumulácia v C_{12h} . Absolútna biologická dostupnosť raltegraviru nebola stanovená.

Raltegravir sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. V pivotných štúdiách bezpečnosti a účinnosti u pacientov infikovaných HIV sa raltegravir podával bez ohľadu na jedlo. Podanie viacnásobných dávok raltegraviru po jedle s miernym obsahom tuku neovplyvnilo AUC raltegraviru v klinicky významnej miere, AUC stúpla o 13 % v porovnaní s podaním nalačno. Po podaní po jedle s miernym obsahom tuku bola C_{12h} raltegraviru o 66 % vyššia a C_{max} o 5 % vyššia ako po podaní nalačno. Podanie raltegraviru po jedle s vysokým obsahom tuku zvýšilo AUC a C_{max} približne dvojnásobne

a C_{12h} 4,1-násobne. Podanie raltegraviru po jedle s nízkym obsahom tuku znížilo AUC o 46 % a C_{max} o 52 %, C_{12h} sa v podstate nezmenila. Zdá sa, že v porovnaní so stavom nalačno potrava zvyšuje farmakokinetickú variabilitu.

Vo farmakokinetike raltegraviru sa celkovo pozorovala značná variabilita. V skúšaní BENCHMRK 1 a 2 sa variačný koeficient (CV) pozorovanej C_{12h} pre interindividuálnu variabilitu = 212 % a CV pre intraindividuálnu variabilitu = 122 %. Zdroje variability môžu zahŕňať rozdiely v podaní spolu s jedlom a súbežne podávanými liekmi.

Distribúcia

V rozsahu koncentrácie 2 až 10 $\mu\text{mol/l}$ sa na ľudské plazmatické proteíny viaže približne 83 % raltegraviru.

Raltegravir rýchlo prechádzal cez placentu u potkanov, ale do mozgu v zreteľnom rozsahu neprenikol.

V dvoch štúdiách pacientov infikovaných HIV-1, ktorí dostávali raltegravir 400 mg dvakrát denne, sa raltegravir ľahko detegoval v cerebrospinálnej tekutine. V prvej štúdii (n = 18) bol medián koncentrácie v cerebrospinálnej tekutine 5,8 % (rozsah od 1 do 53,5 %) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácie. V druhej štúdii (n = 16) bol medián koncentrácie v cerebrospinálnej tekutine 3 % (rozsah od 1 do 61 %) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácie. Tieto mediány podielov sú približne 3- až 6-násobne nižšie ako voľná frakcia raltegraviru v plazme.

Biotransformácia a vylučovanie

Zjavný terminálny polčas raltegraviru je približne 9 hodín s kratším polčasom fázy alfa (~1 hodina) zodpovedným za veľkú časť AUC. Po podaní perorálnej dávky rádioaktívne značeného raltegraviru sa približne 51 % dávky vylúčilo v stolici a 32 % dávky v moči. V stolici bol prítomný iba raltegravir, z ktorého väčšina je pravdepodobne derivovaná z hydrolyzy raltegravir-glukuronidu vylúčeného žľou, ako sa pozorovalo u predklinických druhov. V moči boli zistené dva komponenty, a to raltegravir a raltegravir-glukuronid, a tvorili približne 9 % (raltegravir) a 23 % (raltegravir-glukuronid) dávky. Hlavnou cirkulujúcou látkou bol raltegravir a predstavoval približne 70 % celkovej rádioaktivity; zostávajúcu rádioaktivitu v plazme predstavoval raltegravir-glukuronid. Štúdie s izoformnými selektívnymi chemickými inhibítormi a cDNA exprimovanými UDP-glukuronozyltransferázami (UGT) ukazujú, že hlavným enzýmom zodpovedným za tvorbu raltegravir-glukuronidu je UGT1A1. Údaje teda poukazujú na to, že hlavným mechanizmom klírensu raltegraviru u ľudí je glukuronidácia sprostredkovaná UGT1A1.

Polymorfizmus UGT1A1

Pri porovnaní 30 osôb s *28/*28 genotypom s 27 osobami s genotypom divokého typu bol pomer geometrických priemerov (90% IS) AUC 1,41 (0,96, 2,09) a pomer geometrických priemerov C_{12h} 1,91 (1,43, 2,55). U osôb, u ktorých je z dôvodu genetického polymorfizmu aktivita UGT1A1 znížená, sa nepovažuje za potrebné upravovať dávku.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Na základe štúdie porovnávajúcej liekovú formu u zdravých dospelých dobrovoľníkov mali žuvacia tableta a granulát na perorálnu suspenziu vyššiu perorálnu biologickú dostupnosť v porovnaní so 400 mg tabletou. V tejto štúdii viedlo podávanie žuvacej tablety s jedlom s vysokým obsahom tuku v priemere k 6 % poklesu AUC, 62 % poklesu C_{max} a 188 % zvýšeniu C_{12hod} v porovnaní s podaním nalačno. Podávanie žuvacej tablety s jedlom s vysokým obsahom tuku nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku raltegraviru a žuvacia tableta sa môže podávať bez ohľadu na jedlo. Účinok jedla na liekovú formu granulát na perorálnu suspenziu sa neskúmal.

Tabuľka 8 uvádza farmakokinetické parametre pri 400 mg tablete, žuvacej tablete a granuláte na perorálnu suspenziu podľa telesnej hmotnosti.

Tabuľka 8**Farmakokinetické parametre raltegraviru IMPAACT P1066 po podaní dávok v časti 4.2 (nezahŕňa novorodencov)**

Telesná hmotnosť	Lieková forma	Dávka	N*	Geometrický priemer (% CV [†]) AUC _{0-12 hod} (µmol/l•hod)	Geometrický priemer (% CV [†]) C _{12 hod} (nmol/l)
≥ 25 kg	filmom obalená tableta	400 mg dvakrát denne	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	žuvacia tableta	Dávkovanie na základe telesnej hmotnosti, pozri tabuľku 1	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 do menej ako 25 kg	žuvacia tableta	Dávkovanie na základe telesnej hmotnosti, pozri tabuľku 2	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 do menej ako 20 kg	perorálna suspenzia	Dávkovanie na základe telesnej hmotnosti, pozri tabuľky s dávkovaním pre granulát na perorálnu suspenziu	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

*Počet pacientov s intenzívnymi farmakokinetickými (FK) výsledkami pri konečnej odporúčanej dávke.
[†]Geometrický koeficient zmeny.

Staršie osoby

V rámci študovaného vekového rozsahu (19 až 84 rokov, s niekoľkými osobami staršími ako 65 rokov) nemal vek klinicky významný vplyv na farmakokinetiku raltegraviru u zdravých osôb a pacientov s infekciou HIV-1.

Pohlavie, rasa a BMI

V súvislosti s pohlavím, rasou alebo indexom telesnej hmotnosti (BMI) u dospelých sa nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely.

Porucha funkcie obličiek

Renálny klírens nezmeneného liečiva je menšinou dráhou eliminácie. U dospelých sa medzi pacientmi s ťažkou renálnou insuficienciou a zdravými osobami nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely (pozri časť 4.2). Pretože nie je známe, do akej miery je raltegravir dialyzovateľný, je potrebné vyhnúť sa podávaniu pred dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Raltegravir je primárne eliminovaný glukuronidáciou v pečeni. U dospelých sa medzi pacientmi so stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou a zdravými osobami nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely. Vplyv ťažkej hepatálnej insuficiencie na farmakokinetiku raltegraviru sa neskúmal (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie toxicity vrátane obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, vývojovej toxicity a juvenilnej toxicity sa s raltegravírom vykonali na myšiach, potkanoch, psoch a králikoch. Účinky pri expozíciách dostatočne presahujúcich klinické expozičné hladiny nepoukazujú na žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Mutagenita

V *in vitro* testoch mikrobiálnej mutagenézy (Ames), *in vitro* metódach alkalického vymývania na detekciu zlomov DNA a *in vitro* a *in vivo* štúdiách chromozómovej aberácie sa nepozoroval dôkaz mutagenity ani genotoxicity.

Karcinogenita

Štúdia karcinogenity raltegraviru u myši nepreukázala žiadny karcinogénny potenciál. Pri najvyšších úrovniach dávok, 400 mg/kg/deň u samíc a 250 mg/kg/deň u samcov, bola systémová expozícia podobná expozícii pri klinickej dávke 400 mg dvakrát denne. U potkanov sa pri dávkach 300 a 600 mg/kg/deň u samíc a 300 mg/kg/deň u samcov zistili tumory (karcinóm skvamóznych buniek) nosa/nosohltana. Táto neoplázia môže byť následkom lokálneho ukladania a/alebo vdychovania liečiva na sliznicu nosa/nosohltana počas perorálneho podávania dávky sondou do žalúdka a následného chronického dráždenia a zápalu. Je pravdepodobné, že pre zamýšľané klinické použitie má obmedzený význam. Pri najvyššej dávke bez pozorovateľných nežiaducich účinkov (NOAEL - „no observable adverse effect level“) bola systémová expozícia podobná expozícii pri klinickej dávke 400 mg dvakrát denne. Štandardné štúdie genotoxicity hodnotiace mutagenitu a klastogenitu boli negatívne.

Vývojová toxicita

V štúdiách vývojovej toxicity na potkanoch a králikoch nebol raltegravir teratogénny. U plodov samíc potkanov, ktoré boli vystavené raltegraviru v dávkach približne 4,4-násobne vyšších, ako je expozícia u ľudí pri dávke 400 mg dvakrát denne na základe $AUC_{0-24\text{ h}}$, sa pozorovalo mierne zvýšenie incidencie nadpočetných rebier, varianty v normálnom vývojovom procese. Na základe $AUC_{0-24\text{ h}}$ sa pri 3,4-násobku ľudskej expozície pri dávke 400 mg dvakrát denne nepozorovali žiadne účinky na vývoj. Podobné zistenia sa nepozorovali u králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

25 mg žuvacia tableta

- hydroxypropylcelulóza
- sukralóza
- sodná soľ sacharínu
- dihydrát citrónanu sodného
- manitol (E 421)
- glycyrizan amónny
- sorbitol (E 420)
- fruktóza
- banánová príchuť
- pomarančová príchuť
- chuťové korigens
- aspartám (E 951)
- sacharóza
- kros повідón, typ A
- stearyl fumaran sodný
- stearát horečnatý
- hypromelóza 2910/6cP
- makrogol/PEG 400
- etylcelulóza 20 cP
- hydroxid amónny
- triglyceridy so stredne dlhým reťazcom
- kyselina olejová

- žltý oxid železitý

100 mg žuvacia tableta

- hydroxypropylcelulóza
- sukralóza
- sodná soľ sacharínu
- dihydrát citrónanu sodného
- manitol (E 421)
- glycyrizan amónny
- sorbitol (E 420)
- fruktóza
- banánová príchuť
- pomarančová príchuť
- chuťové korigens
- aspartám (E 951)
- sacharóza
- krospovidón, typ A
- stearylfulmaran sodný
- stearát horečnatý
- hypromelóza 2910/6cP
- makrogol/PEG 400
- etylcelulóza 20 cP
- hydroxid amónny
- triglyceridy so stredne dlhým reťazcom
- kyselina olejová
- červený oxid železitý
- žltý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú s vysúšadlom vo vnútri na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z vysokodenzitného polyetylénu (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom, tesnením indikujúcim prvé otvorenie a vysúšadlom zo silikagélu: 60 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. mája 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 100 mg granulát na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrečko obsahuje 100 mg raltegraviru (ako draselnú soľ). Po rekonštitúcii má perorálna suspenzia koncentráciu 10 mg na 1 ml.

Pomocné látky so známym účinkom

Každé vrečko obsahuje až do: 0,5 mg fruktózy, 1,5 mg sorbitolu a 4,7 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálnu suspenziu.

Biely až takmer biely granulovaný prášok, ktorý môže obsahovať žlté alebo béžové až svetlohnedé častice vo vrečku na jednorazové použitie.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ISENTRESS je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (human immunodeficiency virus, HIV-1) (pozri časti 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

S liečbou má začať lekár, ktorý je skúsený v liečbe infekcie HIV.

Dávkovanie

ISENTRESS sa má používať v kombinácii s inými účinnými antiretrovírusovými liečbami (antiretroviral therapies, ART) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pretože liekové formy majú rôzne farmakokinetické profily, ani granulát na perorálnu suspenziu a ani žuvacie tablety sa nemajú zamieňať za 400 mg alebo 600 mg tablety (pozri časť 5.2). Granulát na perorálnu suspenziu a žuvacie tablety sa neskúmali u dospievajúcich (12 až 18 rokov) a dospelých infikovaných HIV.

Novorodenci, dojčatá a batolátá

Dávkovanie je založené na telesnej hmotnosti od narodenia, ako je to uvedené v tabuľke 1 a tabuľke 2. Pacienti môžu užívať perorálnu suspenziu dovtedy, kým je ich telesná hmotnosť menej ako 20 kg. U pacientov s telesnou hmotnosťou medzi 11 až 20 kg sa môže použiť buď granulát na perorálnu suspenziu alebo žuvacia tableta, ako je uvedené v tabuľke 1 (pozri časť 5.2). Ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností žuvacej tablety. Bezpečnosť a účinnosť raltegraviru u predčasne narodených novorodencov (< 37 týždňov tehotenstva) a novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou (< 2 000 g) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje u tejto populácie a nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Tabuľka 1

Odporúčaná dávka* pre ISENTRESS granulát na perorálnu suspenziu a žuvacie tablety u pediatrických pacientov vo veku najmenej 4 týždne a s telesnou hmotnosťou od 3 kg do 25 kg

Telesná hmotnosť (kg)	Objem (dávka) suspenzie, ktorý sa má podať	Počet žuvacích tabliet
3 do menej ako 4	2,5 ml (25 mg) dvakrát denne	
4 do menej ako 6	3 ml (30 mg) dvakrát denne	
6 do menej ako 8	4 ml (40 mg) dvakrát denne	
8 do menej ako 11	6 ml (60 mg) dvakrát denne	
11 do menej ako 14 [†]	8 ml (80 mg) dvakrát denne	3 x 25 mg dvakrát denne
14 do menej ako 20 [†]	10 ml (100 mg) dvakrát denne	1 x 100 mg dvakrát denne
20 do menej ako 25		1,5 x 100 mg [‡] dvakrát denne

*Odporúčanie dávkovania pre žuvacie tablety a perorálnu suspenziu v 10 ml vody na základe telesnej hmotnosti je založené na dávke približne 6 mg/kg/dávka dvakrát denne (pozri časť 5.2).
[†]Pri telesnej hmotnosti v rozmedzí 11 až 20 kg sa môže použiť ktorákoľvek z liekových foriem.
 Poznámka: Žuvacie tablety sú dostupné vo forme 25 mg a 100 mg tablety.
[‡]100 mg žuvacia tableta sa môže rozdeliť na rovnaké 50 mg dávky.
 Vždy, keď je to možné, sa však treba deleniu tabliet vyhnúť.

Tabuľka 2

Odporúčaná dávka pre ISENTRESS granulát na perorálnu suspenziu u donosených novorodencov (od narodenia až do veku 4 týždne [28 dní])*

Poznámka: Ak matka užila Isentress 2 – 24 hodín pred pôrodom, prvá dávka sa má dojčaťu podať medzi 24 – 48 hodinami po narodení.

Telesná hmotnosť (kg)	Objem (dávka) suspenzie, ktorý sa má podať
Od narodenia do 1 týždňa – Dávkovanie jedenkrát denne[†]	
2 do menej ako 3	0,4 ml (4 mg) jedenkrát denne
3 do menej ako 4	0,5 ml (5 mg) jedenkrát denne
4 do menej ako 5	0,7 ml (7 mg) jedenkrát denne
Od 1 týždňa do 4 týždňov – Dávkovanie dvakrát denne[‡]	
2 do menej ako 3	0,8 ml (8 mg) dvakrát denne
3 do menej ako 4	1 ml (10 mg) dvakrát denne
4 do menej ako 5	1,5 ml (15 mg) dvakrát denne

*Nie sú k dispozícii údaje u predčasne narodených novorodencov. Použitie ISENTRESSU u predčasne narodených novorodencov sa neodporúča.
[†]Odporúčania na dávkovanie sú založené na približne: 1,5 mg/kg/dávka.
[‡]Odporúčania na dávkovanie sú založené na približne: 3 mg/kg/dávka.

Maximálna dávka perorálnej suspenzie je 100 mg dvakrát denne.

Každé vrecko na jednorazové použitie obsahuje 100 mg raltegraviru, ktoré sa majú suspendovať v 10 ml vody, čím sa dosiahne konečná koncentrácia 10 mg na 1 ml (pozri časť 6.6).

U pacienta je potrebné dodržiavať naplánované návštevy, pretože dávkovanie lieku ISENTRESS sa má upraviť podľa toho, ako dieťa rastie.

Ďalšie dostupné liekové formy a sily:

ISENTRESS je tiež dostupný ako 400 mg tablety na použitie u dospelých, dospelievajúcich a detí s telesnou hmotnosťou minimálne 25 kg a schopných prehltnúť tabletu. U pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 25 kg, ktorí ale nie sú schopní prehltnúť tabletu, zvážte žuvaciu tabletu. Ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania si prečítajte v SPC pre 400 mg tablety a žuvacie tablety.

ISENTRESS je pre dospelých a deti a dospelievajúcich (s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg) tiež dostupný ako 600 mg tablety, ktoré sa podávajú ako 1 200 mg jedenkrát denne (dve 600 mg tablety) u predtým neliečených pacientov alebo u pacientov vo virologickej supresii pri úvodnom režime lieku ISENTRESS 400 mg dvakrát denne. Ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania si prečítajte v SPC pre 600 mg silu.

Staršie osoby

O použití raltegraviru u starších osôb sú k dispozícii obmedzené informácie (pozri časť 5.2). ISENTRESS sa má preto v tejto populácii používať s opatrnosťou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkými základnými poruchami pečene nebola bezpečnosť a účinnosť raltegraviru stanovená. Preto sa má ISENTRESS u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

ISENTRESS granulát na perorálnu suspenziu sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Podrobné informácie týkajúce sa prípravy a podávania suspenzie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pacientov je potrebné informovať, že súčasná antiretrovírusová terapia nelieči infekciu HIV a nebolo dokázané, že bráni prenosu HIV na iné osoby krvou.

Raltegravir má pomerne nízku genetickú bariéru voči rezistencii. Preto sa má raltegravir vždy, keď je to možné, podávať s dvoma ďalšími účinnými ART, aby sa minimalizovala možnosť virologického zlyhania a vzniku rezistencie (pozri časť 5.1).

U predtým neliečených pacientov sú údaje z klinických štúdií o použití raltegraviru obmedzené na použitie v kombinácii s dvoma nukleotidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI) (emtricitabín a tenofovir-dizoproxilfumarát).

Depresia

Bola hlásená depresia vrátane samovražedných myšlienok a správania, najmä u pacientov s depresiou alebo psychickým ochorením v anamnéze. U pacientov s depresiou alebo psychickým ochorením v anamnéze sa má postupovať s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť raltegraviru nebola stanovená u pacientov s ťažkými základnými poruchami pečene. Preto sa má raltegravir u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene používať s opatnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s už prítomným ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy majú počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít pečenej funkcie a majú byť monitorovaní podľa štandardnej praxe. Ak u takýchto pacientov existuje dôkaz zhoršenia ochorenia pečene, má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených kombinovanou antiretrovírusovou terapiou je zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (combination antiretroviral therapy, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa typicky pozorovali počas prvých týždňov alebo mesiacov po nasadení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Akékoľvek príznaky zápalu sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má nasadiť liečba.

Boli zaznamenané aj autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívacie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Antacidá

Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a horčík viedlo k zníženým plazmatickým hladinám raltegraviru. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Rifampicín

Pri súbežnom podávaní raltegraviru so silnými induktormi uridíndifosfátglukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 (napr. rifampicín) je potrebná opatnosť. Rifampicín znižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vplyv na účinnosť raltegraviru nie je známy. Ak sa však nedá vyhnúť súbežnému podávaniu s rifampicínom, môže sa u dospelých zvážiť zdvojnásobenie dávky raltegraviru. Neexistujú údaje poskytujúce návod na súbežné podávanie raltegraviru s rifampicínom u pacientov mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.5).

Myopatia a rabdomyolýza

Bola hlásená myopatia a rabdomyolýza. U pacientov, ktorí v minulosti mali myopatiu alebo rabdomyolýzu alebo majú akékoľvek predurčujúce faktory vrátane iných liekov spojených s týmito stavmi, je potrebné používať s opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Závažné kožné reakcie a reakcie z precitlivenosti

U pacientov užívajúcich raltegravir boli hlásené závažné, potenciálne život ohrozujúce a fatálne kožné reakcie, vo väčšine prípadov súbežne s inými liekmi spojenými s týmito reakciami. Tieto reakcie zahŕňajú prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy. Hlásené boli tiež reakcie z precitlivenosti a boli charakterizované vyrážkou, organickými nálezmi a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane zlyhania pečene. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky závažných kožných reakcií alebo reakcií z precitlivenosti (zahŕňajúce avšak nie obmedzené na závažnú kožnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú nevoľnosť, únavu, bolesť svalov a kĺbov, pľuzgiere, ranky v ústach, konjunktivitídu, opuch tváre, hepatitídu, eozinofiliu, angioedém), okamžite ukončíte podávanie raltegraviru alebo iných podozrivých liekov. Má sa sledovať klinický stav vrátane pečňových aminotransferáz a má sa začať s vhodnou liečbou. Oddialenie ukončenia liečby raltegravikom alebo inými podozrivými liečivami po objavení sa závažnej vyrážky môže viesť k život ohrozujúcej reakcii.

Vyrážka

U pacientov predtým liečených režimom obsahujúcim raltegravir a darunavir, sa častejšie vyskytla vyrážka ako u pacientov dostávajúcich raltegravir bez darunaviru alebo darunavir bez raltegraviru (pozri časť 4.8).

Fruktóza

Tento liek obsahuje až do 0,5 mg fruktózy vo vrecku.
Fruktóza môže poškodiť zuby.

Sacharóza

Tento liek obsahuje až do 4,7 mg sacharózy vo vrecku.
Sacharóza môže škodiť zubom.
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Sorbitol

Tento liek obsahuje až do 1,5 mg sorbitolu (E 420) vo vrecku.
Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo vrecku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie *in vitro* ukazujú, že raltegravir nie je substrátom enzýmov cytochrómu P450 (CYP), neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A, neinhibuje UDP glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 a 2B7, neindukuje CYP3A4 a neinhibuje transport sprostredkovaný P-glykoproteínom. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že raltegravir bude mať vplyv na farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo P-glykoproteínu.

Na základe *in vitro* a *in vivo* štúdií je raltegravir eliminovaný najmä metabolizáciou cez glukuronidačnú dráhu sprostredkovanú UGT1A1.

Vo farmakokinetike raltegraviru sa pozorovala značná inter- a intraindividuálna variabilita.

Vplyv raltegraviru na farmakokinetiku iných liečiv

V interakčných štúdiách nemal raltegravir klinicky významný vplyv na farmakokinetiku etravirínu, maraviroku, tenofovir-dizoproxilfumarátu, hormonálnych kontraceptív, metadónu, midazolamu alebo bocepreviru.

V niektorých štúdiách viedlo súbežné podávanie raltegraviru s darunavirom k miernemu zníženiu plazmatických koncentrácií darunaviru; mechanizmus tohto účinku nie je známy. Vplyv raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru sa však nezdá byť klinicky významný.

Vplyv iných liečiv na farmakokinetiku raltegraviru

Vzhľadom na to, že sa raltegravir primárne metabolizuje UGT1A1, pri súbežnom podávaní raltegraviru so silnými induktormi UGT1A1 (napr. rifampicínom) je potrebná opatrnosť. Rifampicín znižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vplyv na účinnosť raltegraviru nie je známy. Ak sa však nedá vyhnúť súbežnému podávaniu s rifampicínom, môže sa u dospelých zvážiť zdvojnásobenie dávky raltegraviru. Neexistujú údaje poskytujúce návod na súbežné podávanie raltegraviru s rifampicínom u pacientov mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.4). Vplyv iných silných induktorov enzýmov metabolizujúcich liečivá, ako je fenytoín a fenobarbital, na UGT1A1 nie je známy. Menej silné induktory (napr. efavirenz, nevirapín, etravirín, rifabutín, glukokortikoidy, ľubovník bodkovaný, pioglitazón) sa môžu používať s odporúčanou dávkou raltegraviru.

Súbežné podávanie raltegraviru s liekmi, o ktorých sa vie, že sú silnými inhibítormi UGT1A1 (napr. atazanavir), môže zvýšiť plazmatické hladiny raltegraviru. Slabšie inhibítory UGT1A1 (napr. indinavir, sachinavir) môžu tiež zvýšiť plazmatické hladiny raltegraviru, ale v menšej miere ako atazanavir. Ďalej môže plazmatické hladiny raltegraviru zvýšiť tenofovir-dizoproxilfumarát, mechanizmus tohto účinku však nie je známy (pozri tabuľku 3). V klinických skúšaníach užívala veľká časť pacientov v rámci optimalizovaných základných režimov atazanavir a/alebo tenofovir-dizoproxilfumarát, liečivá, ktoré vedú k zvýšeniu plazmatických hladín raltegraviru. Bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov užívajúcich atazanavir a/alebo tenofovir-dizoproxilfumarát bol vo všeobecnosti podobný bezpečnostnému profilu pacientov, ktorí neužívali tieto liečivá. Preto nie je potrebná úprava dávky.

Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi dvojmocné kationy kovov môže cheláciou znížiť absorpciu raltegraviru, čo má za následok pokles plazmatických hladín raltegraviru. Užitie antacida obsahujúceho hliník alebo horčík do 6 hodín od podania raltegraviru výrazne znížilo plazmatické hladiny raltegraviru. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa preto neodporúča. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi uhličitan vápenatý znižuje plazmatické hladiny raltegraviru; táto interakcia sa však nepovažuje za klinicky významnú. Preto, ak sa raltegravir súbežne podáva s antacidami obsahujúcimi uhličitan vápenatý, nie je potrebná úprava dávky.

Súbežné podávanie raltegraviru s inými liečivami, ktoré zvyšujú pH v žalúdku (napr. omeprazol a famotidín), môže zvýšiť rýchlosť absorpcie raltegraviru a viesť k zvýšeným plazmatickým hladinám raltegraviru (pozri tabuľku 3). Bezpečnostné profily v podskupine pacientov v skúšaníach fázy III užívajúcich inhibítory protónovej pumpy alebo blokátory H₂-receptora boli porovnateľné s bezpečnostnými profilmi u pacientov, ktorí tieto antacidy neužívali. Pri užívaní inhibítorov protónovej pumpy alebo blokátorov H₂-receptora sa preto nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Všetky interakčné štúdie sa vykonali u dospelých.

Tabuľka 3
Údaje o farmakokinetických interakciách

Liečivá podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibítory proteázy (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 41 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 77 % C _{max} raltegraviru ↑ 24 % (inhibícia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 24 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 55 % C _{max} raltegraviru ↓ 18 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↓ 36 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 21 % C _{max} raltegraviru ↓ 36 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
etravirín (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 10 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 34 % C _{max} raltegraviru ↓ 11 % (indukcia UGT1A1) AUC etravirínu ↑ 10 % C _{12 h} etravirínu ↑ 17 % C _{max} etravirínu ↑ 4 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani etravirínu.
<i>Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy</i>		
tenofovir-dizoproxilfumarát (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 49 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 3 % C _{max} raltegraviru ↑ 64 % (mechanizmus interakcie neznámy) AUC tenofovuru ↓ 10 % C _{24 h} tenofovuru ↓ 13 % C _{max} tenofovuru ↓ 23 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani tenofovir-dizoproxilfumarátu.
<i>Inhibítory CCR5</i>		
maravirok (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 37 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 28 % C _{max} raltegraviru ↓ 33 % (mechanizmus interakcie neznámy) AUC maraviroku ↓ 14 % C _{12 h} maraviroku ↓ 10 % C _{max} maraviroku ↓ 21 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani maraviroku.
HCV ANTIVIROTIKA		
<i>Inhibítory proteázy NS3/4A (PI)</i>		

Liečivá podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
boceprevir (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↑ 4 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 25 % C _{max} raltegraviru ↑ 11 % (mechanizmus interakcie neznámy)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani bocepreviru.
ANTIMIKROBIÁLNE LIEČIVÁ		
<i>Antimykobakteriálne liečivá</i>		
rifampicín (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↓ 40 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 61 % C _{max} raltegraviru ↓ 38 % (indukcia UGT1A1)	Rifampicín znižuje plazmatické hladiny raltegraviru. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu s rifampicínom, môže sa zväziť zdvojnásobenie dávky raltegraviru (pozri časť 4.4).
SEDATÍVA		
midazolam (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC midazolamu ↓ 8 % C _{max} midazolamu ↑ 3 %	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani midazolamu. Tieto výsledky ukazujú, že raltegravir nie je induktor ani inhibítor CYP3A4, a preto sa pri raltegravire nepredpokladá, že ovplyvní farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4.
ANTACIDÁ OBSAHUJÚCE KATIÓN KOVOV		
antacidum obsahujúce hliník a hydroxid horečnatý (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 49 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 63 % C _{max} raltegraviru ↓ 44 % <u>2 hodiny pred podaním raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 51 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 56 % C _{max} raltegraviru ↓ 51 % <u>2 hodiny po podaní raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 30 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 57 % C _{max} raltegraviru ↓ 24 % <u>6 hodín pred podaním raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 13 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 50 % C _{max} raltegraviru ↓ 10 % <u>6 hodín po podaní raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 11 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 49 % C _{max} raltegraviru ↓ 10 % (chelácia katiónov kovov)	Antacidá obsahujúce hliník a horčík znižujú plazmatické hladiny raltegraviru. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa neodporúča.

Liečivá podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
antacidum obsahujúce uhličitan vápenatý (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 55 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 32 % C _{max} raltegraviru ↓ 52 % (chelácia katiónov kovov)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
Ďalšie KATIÓNY KOVOV		
Soli železa	Očakáva sa: AUC raltegraviru ↓ (chelácia katiónov kovov)	Keďže pri súbežnom podávaní solí železa sa očakáva zníženie plazmatických hladín raltegraviru, užitie solí železa najmenej dve hodiny po podaní raltegraviru môže pomôcť obmedziť tento účinok.
BLOKÁTORY H₂-RECEPTORA A INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY		
omeprazol (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 37 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 24 % C _{max} raltegraviru ↑ 51 % (zvýšená rozpustnosť)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
famotidín (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 44 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 6 % C _{max} raltegraviru ↑ 60 % (zvýšená rozpustnosť)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA		
etinylestradiol norelgestromín (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC etinylestradiolu ↓ 2 % C _{max} etinylestradiolu ↑ 6 % AUC norelgestromínu ↑ 14 % C _{max} norelgestromínu ↑ 29 %	Nie je potrebná úprava dávkovania raltegraviru ani hormonálnych kontraceptív (na báze estrogénu a/alebo progesterónu).
OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ		
metadón (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC metadónu ↔ C _{max} metadónu ↔	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru ani metadónu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje pre použitie granulátu na perorálnu suspenziu s obsahom raltegraviru u gravidných žien. Veľké množstvo údajov u gravidných žien vystavených raltegraviru 400 mg dvakrát denne počas prvého trimestra (viac ako 1 000 prospektívne sledovaných ukončených gravidít) nepoukazuje na malformačnú toxicitu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Malé množstvo údajov u gravidných žien vystavených raltegraviru 400 mg dvakrát denne počas druhého a/alebo tretieho trimestra (300 až 1 000 prospektívne sledovaných ukončených gravidít) nepoukazuje na zvýšené riziko fetálnej/neonátálnej toxicity.

Granulát na perorálnu suspenziu s obsahom raltegraviru sa má používať počas gravidity len vtedy, ak očakávaný prínos prevyšuje možné riziko pre plod. Odporúčania na dávkovanie, pozri časť 4.2.

Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou

Aby bolo možné monitorovať účinky na matku-plod u pacientok, u ktorých došlo k neúmyselnému podaniu raltegraviru počas gravidity, bol založený Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou. Lekári sú nabádaní registrovať pacientky v tomto registri.

Ako všeobecné pravidlo pri rozhodovaní o použití antiretrovirových liečiv na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa majú na stanovenie bezpečnosti pre plod vziať do úvahy údaje u zvierat, ako aj klinická skúsenosť u gravidných žien.

Dojčenie

Raltegravir/metabolity sa vylučujú do ľudského mlieka v takom rozsahu, že účinok u dojčených novorodencov/dojčiat je pravdepodobný. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie raltegraviru/metabolitov do mlieka (podrobné informácie, pozri časť 5.3).

Riziko pre novorodencov/dojčatá nie je možné vylúčiť.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

Pri dávkach do 600 mg/kg/deň, ktoré viedli k 3-násobne vyššej expozícii, ako je expozícia pri odporúčaných dávkach pre ľudí, sa u samcov a samíc potkana nepozoroval žiadny účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov sa počas liečby režimami obsahujúcimi raltegravir hlásil závrat. Závrat môže ovplyvniť schopnosť niektorých pacientov viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V randomizovaných klinických skúšaní sa raltegravir 400 mg dvakrát denne podával v kombinácii s fixnými alebo optimalizovanými základnými liečebnými režimami predtým neliečeným dospelým (N=547) a dospelým, ktorí už mali skúsenosť s liečbou (N=462) po dobu 96 týždňov. Ďalších 531 predtým neliečených dospelých dostávalo raltegravir 1 200 mg jedenkrát denne s emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilfumarátom po dobu 96 týždňov. Pozri časť 5.1.

Počas liečby boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami bolesť hlavy, nauzea a bolesť brucha. Najčastejšie hlásenou závažnou nežiaducou reakciou bol syndróm imunitnej reaktívácie a vyrážka. V klinických skúšaní boli miery ukončenia liečby raltegravírom v dôsledku nežiaducich reakcií 5 % alebo menej.

Pri používaní raltegraviru 400 mg dvakrát denne po uvedení na trh bola menej často hlásenou závažnou nežiaducou reakciou rabdomyolýza.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré považoval skúšajúci za kauzálne súvisiace s raltegravírom (samotným alebo v kombinácii s inou ART) ako aj nežiaduce reakcie stanovené pri sledovaní lieku po uvedení na trh, sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov. Frekvencie výskytu sú definované ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie Raltegravir (samotný alebo v kombinácii s inou ART)
Infekcie a nákazy	Menej časté	genitálny herpes, folikulitída, gastroenteritída, herpes simplex, infekcia herpes vírusom, herpes zoster, chrípka, absces lymfatickej uzliny, molluscum contagiosum, nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	kožný papilóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	anémia, anémia z nedostatku železa, bolesť lymfatickej uzliny, lymfadenopatia, neutropénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	syndróm imunitnej reaktívácie, precitlivosť na liečivo, precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	znížená chuť do jedla
	Menej časté	kachexia, diabetes mellitus, dyslipidémia, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hyperlipidémia, hyperfágia, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, porucha telesného tuku
Psychické poruchy	Časté	neobvyklé sny, insomnie, nočná mora, abnormálne správanie, depresia
	Menej časté	mentálna porucha, pokus o suicídium, anxieta, stav zmätenosti, depresívna nálada, veľká depresia, stredná insomnie, zmena nálady, záchvat paniky, porucha spánku, suicidálne myšlienky, suicidálne správanie (obzvlášť u pacientov s psychickým ochorením v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Časté	závrat, bolesť hlavy, psychomotorická hyperaktivita
	Menej časté	amnézia, syndróm karpálneho tunela, kognitívna porucha, porucha pozornosti, posturálny závrat, porucha chuti, hypersomnia, hypestézia, letargia, porucha pamäti, migréna, periférna neuropatia, parestézia, somnolencia, tenzná bolesť hlavy, tras, slabá kvalita spánku
Poruchy oka	Menej časté	porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
	Menej časté	tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	palpitácie, sinusová bradykardia, ventrikulárne extrasystoly
Poruchy ciev	Menej časté	nával tepla, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	dysfónia, epistaxa, nazálna kongescia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	abdominálna distenzia, bolesť brucha, hnačka, flatulencia, nauzea, vracanie, dyspepsia
	Menej časté	gastritída, abdominálny diskomfort, bolesť v hornej časti brucha, citlivosť v oblasti brucha, anorektálny diskomfort, zápcha, sucho v ústach, diskomfort v epigastriu, erozívna duodenitída, eruktácia, gastroezofágová refluxová choroba, gingivitída, glositída, odynofágia, akútna pankreatitída, peptický vred, krvácanie z rekta
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	hepatitída, hepatálna steatóza, alkoholická hepatitída, zlyhanie pečene

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie Raltegravir (samotný alebo v kombinácii s inou ART)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka
	Menej časté	akné, alopecia, akneiformná dermatitída, suchá koža, erytém, ochabnutie tváre, hyperhidróza, lipoatrofia, získaná lipodystrofia, lipohypertrofia, nočné potenie, prurigo, pruritus, generalizovaný pruritus, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pruritická vyrážka, kožná lézia, urtikária, xeroderma, Stevensov-Johnsonov syndróm, liekový exantém s eozinofiiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	artralgia, artritída, bolesť chrbta, bolesť v boku, muskuloskeletálna bolesť, myalgia, bolesť krku, osteopénia, bolesť v končatine, tendonitída, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	zlyhanie obličiek, nefritída, nefrolitiáza, noktúria, renálna cysta, porucha funkcie obličiek, tubulointerstiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	erektilná dysfunkcia, gynekomastia, príznaky menopauzy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	asténia, únava, pyrexia
	Menej časté	diskomfort v hrudníku, triaška, opuch tváre, zväčšenie tukového tkaniva, pocit nervozity, nevoľnosť, submandibulárna masa, periférny edém, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zvýšenie alanínaminotransferázy, atypické lymfocyty, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie triglyceridov v krvi, zvýšenie lipázy, zvýšená hladina pankreatickej amylázy v krvi
	Menej časté	zníženie absolútneho počtu neutrofilov, zvýšenie alkalickej fosfatázy, zníženie albumínu v krvi, zvýšenie amylázy v krvi, zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie glukózy v krvi, zvýšenie močovínového dusíka v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy, zvýšenie krvnej glukózy nalačno, prítomnosť glukózy v moči, zvýšenie vysokodenzitného lipoproteínu, zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru, zvýšenie nízkodenzitného lipoproteínu, zníženie počtu trombocytov, prítomnosť erytrocytov v moči, zväčšenie obvodu pásu, zvýšenie hmotnosti, zníženie počtu leukocytov
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	náhodné predávkovanie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, aj u predtým neliečených pacientov, a ktorým bol nasadený raltegravir spolu s inými antiretrovírusovými liečivami, bola hlásená rakovina. Jednalo sa o špecifické typy a výskyt rakoviny, aké sa očakávajú u vysoko imunodeficientnej populácie. Riziko vzniku rakoviny bolo v týchto štúdiách podobné v skupinách dostávajúcich raltegravir a v skupinách dostávajúcich porovnané liečivá.

U pacientov liečených raltegravirom sa pozorovali abnormálne laboratórne hodnoty kreatínkinázy stupňa 2-4. Bola hlásená myopatia a rabdomyolýza. U pacientov, ktorí v minulosti mali myopatiu alebo rabdomyolýzu alebo majú akékoľvek predurčujúce faktory vrátane iných liekov spojených s týmito stavmi, je potrebné používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli zaznamenané aj autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Pri každej z nasledovných klinických nežiaducich reakcií sa objavil minimálne jeden závažný výskyt: genitálny herpes, anémia, syndróm imunitnej reaktívácie, depresia, mentálna porucha, pokus o suicídium, gastritída, hepatitída, zlyhanie obličiek, náhodné predávkovanie.

V klinických štúdiách pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, sa v režimoch obsahujúcich raltegravir a darunavir v porovnaní s režimami obsahujúcimi raltegravir bez darunaviru alebo darunavir bez raltegraviru častejšie pozorovala vyrážka, bez ohľadu na príčinu jej vzniku. Vyrážka, ktorá sa podľa názoru skúšajúceho považovala za súvisiacu s liekom, sa objavila v podobných mierach výskytu. Miery výskytu vyrážky upravené na expozíciu (všetky príčiny) boli 10,9 pri raltegravire + darunavire, 4,2 pri raltegravire bez darunaviru a 3,8 pri darunavire bez raltegraviru na 100 pacientorokov (PYR) a miery výskytu vyrážky súvisiacej s liekom boli 2,4 pri raltegravire + darunavire, 1,1 pri raltegravire bez darunaviru a 2,3 pri darunavire bez raltegraviru na 100 PYR. Vyrážky pozorované v klinických štúdiách boli mierne až stredne závažné a nevedli k vysadeniu liečby (pozri časť 4.4).

Pacienti súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

V klinických skúšaní sa raltegravírom v kombinácii s inými liečivami proti HIV-1 liečilo 79 pacientov súbežne infikovaných hepatitídou B, 84 pacientov súbežne infikovaných hepatitídou C a 8 pacientov súbežne infikovaných hepatitídou B a C. Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil raltegraviru u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C podobný profilu u pacientov bez súbežnej infekcie vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C, hoci miery abnormalít AST a ALT boli o niečo vyššie v podskupine so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C.

U pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, sa abnormálne laboratórne hodnoty stupňa 2 alebo vyššieho, čo vyjadruje stupeň zhoršenia oproti východiskovým hodnotám AST, ALT alebo celkového bilirubínu, vyskytli v 96. týždni u 29 %, 34 %, resp. 13 % súbežne infikovaných pacientov liečených raltegravírom, oproti 11 %, 10 %, resp. 9 % všetkých ostatných pacientov liečených raltegravírom. U predtým neliečených pacientov sa abnormálne laboratórne hodnoty stupňa 2 alebo vyššieho, čo vyjadruje stupeň zhoršenia oproti východiskovým hodnotám AST, ALT alebo celkového bilirubínu, vyskytli v 240. týždni u 22 %, 44 %, resp. 17 % súbežne infikovaných pacientov liečených raltegravírom, oproti 13 %, 13 %, resp. 5 % všetkých ostatných pacientov liečených raltegravírom.

Pediatrická populácia

Deti a dospelávajúci vo veku od 2 do 18 rokov

Raltegravir sa skúmal u 126 detí a dospelávajúcích infikovaných HIV-1 vo veku od 2 do 18 rokov so skúsenosťou s antiretrovirusovou liečbou v kombinácii s inými antiretrovirusovými liečivami v štúdiu IMPAACT P1066 (pozri časti 5.1 a 5.2). 96 zo 126 pacientov dostávalo odporúčanú dávku raltegraviru.

U týchto 96 detí a dospelávajúcích boli frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom do 48. týždňa porovnateľné s nežiaducimi reakciami, ktoré sa pozorovali u dospelých.

U jedného pacienta sa vyskytli klinické nežiaduce reakcie psychomotorickej hyperaktivity 3. stupňa, abnormálne správanie a insomnia, ktoré súviseli s liekom; u jedného pacienta sa objavila závažná alergická vyrážka 2. stupňa súvisiaca s liekom.

U jedného pacienta sa objavili laboratórne abnormality, hladiny AST 4. stupňa a hladiny ALT 3. stupňa, ktoré súviseli s liekom a ktoré sa považovali za závažné.

Dojčatá a batolátá vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky

Raltegravir sa tiež skúmal u 26 dojčiat a batoliat infikovaných HIV-1 vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky v kombinácii s inými antiretrovírusovými liečivami v štúdiu IMPAACT P1066 (pozri časti 5.1 a 5.2).

U týchto 26 dojčiat a batoliat boli frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom do 48. týždňa porovnateľné s nežiaducimi reakciami, ktoré sa pozorovali u dospelých.

U jedného pacienta sa vyskytla závažná alergická vyrážka 3. stupňa súvisiaca s liekom, ktorá viedla k ukončeniu liečby.

Novorodenci vystavení HIV-1

V IMPAACT P1110 (pozri časť 5.2) boli novorodenci, ktorí boli vhodní na zaradenie, narodení v gestačnom veku najmenej 37 týždňov a vážili najmenej 2 kg. Šestnásť novorodencov dostalo 2 dávky ISENTRESSU v prvých dvoch týždňoch svojho života a 26 novorodencov dostávalo ISENTRESS každý deň počas 6 týždňov; všetci boli sledovaní počas 24 týždňov. Nevyskytli sa žiadne klinické nežiaduce udalosti súvisiace s liekom a vyskytli sa tri laboratórne nežiaduce udalosti súvisiace s liekom (jedna prechodná neutropénia stupňa 4 u osoby dostávajúcej liečbu s obsahom zidovudínu na prevenciu prenosu z matky na dieťa (prevention of mother to child transmission, PMTCT) a dve udalosti zvýšenia bilirubínu (jedna stupňa 1 a druhá stupňa 2) považované za nezávažné a nevyžadujúce špeciálnu liečbu).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

O liečbe predávkovania raltegravirom nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie.

V prípade predávkovania sa odporúča vykonať štandardné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný materiál z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie (vrátane vyhotovenia elektrokardiogramu) a ak je to potrebné, nasadiť podpornú liečbu. Treba vziať do úvahy, že raltegravir je na klinické použitie vo forme draselnej soli. Nie je známe, do akej miery je raltegravir dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory integrázy, ATC kód: J05AJ01

Mechanizmus účinku

Raltegravir je inhibítor prenosu reťazcov integrázou účinný proti vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV-1). Raltegravir inhibuje katalytickú aktivitu integrázy, enzýmu kódovaného HIV, ktorý je potrebný na vírusovú replikáciu. Inhibícia integrázy zabraňuje kovalentnému vloženiu alebo integrácii genómu HIV do genómu hostiteľskej bunky. Genómy HIV, ktoré sa nedokážu včleniť, nemôžu riadiť tvorbu nových infekčných vírusových častíc, takže inhibícia integrácie zabraňuje šíreniu vírusovej infekcie.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Raltegravir v koncentráciách 31 ± 20 nmol/l viedol k 95 % inhibícii (IC_{95}) replikácie HIV-1 (v porovnaní s neliečenou kultúrou infikovanou vírusom) v ľudských T-lymfoidných bunkových kultúrach infikovaných na bunkovú líniu adaptovaným HIV-1 variantom H9IIIIB. Okrem toho raltegravir inhiboval vírusovú replikáciu v kultúrach mitogénom aktivovaných ľudských mononukleárov z periférnej krvi infikovaných rôznymi primárnymi klinickými izolátmi HIV-1 vrátane izolátov z 5 podtypov non-B a izolátov rezistentných voči inhibítorom reverznej transkriptázy a inhibítorom proteázy. V teste s jedným cyklom infekcie raltegravir inhiboval infekciu 23 izolátmi HIV reprezentujúcimi 5 podtypov non-B a 5 cirkulujúcich rekombinantných foriem s hodnotami IC_{50} v rozsahu od 5 do 12 nmol/l.

Rezistencia

Väčšina vírusov izolovaných od pacientov, u ktorých raltegravir zlyhal, mala vysokú úroveň rezistencie voči raltegraviru vyplývajúcu z prítomnosti dvoch alebo viacerých mutácií v integráze. Väčšina mala charakteristickú mutáciu 155. aminokyseliny (N155 zamenená za H), 148. aminokyseliny (Q148 zamenená za H, K alebo R) alebo 143. aminokyseliny (Y143 zamenená za H, C alebo R), popri jednej alebo viacerých ďalších mutáciách integrázy (napr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Charakteristické mutácie znižovali citlivosť vírusu voči raltegraviru a prítomnosť ďalších mutácií mala za následok ďalší pokles citlivosti voči raltegraviru. Faktory, ktoré znižovali pravdepodobnosť vzniku rezistencie, zahŕňali nižšiu základnú vírusovú záťaž a použitie iných účinných antiretrovírusových liečiv. Mutácie spôsobujúce rezistenciu na raltegravir vo všeobecnosti spôsobujú aj rezistenciu na elvitegravir, inhibítor prenosu reťazcov integrázou. Mutácie 143. aminokyseliny spôsobujú väčšiu rezistenciu na raltegravir ako na elvitegravir a mutácia E92Q spôsobuje väčšiu rezistenciu na elvitegravir ako na raltegravir. Pri vírusoch s mutáciou 148. aminokyseliny spolu s jednou alebo viacerými inými mutáciami rezistencie na raltegravir sa môže vyskytovať aj klinicky významná rezistencia na dolutegravir.

Klinická skúsenosť

Dôkaz účinnosti raltegraviru bol založený na analýzach 96-týždňových údajov z dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaní (BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2, Protokoly 018 a 019) u dospelých pacientov infikovaných HIV-1, ktorí už mali skúsenosť s antiretrovírusovou liečbou a na analýze 240-týždňových údajov z randomizovaného, dvojito zaslepeného, aktívnym komparátorom kontrolovaného skúšania (STARTMRK, Protokol 021) u dospelých pacientov infikovaných HIV-1 predtým neliečených antiretrovírusovou liečbou.

Účinnosť

Dospelí pacienti, ktorí už mali skúsenosť s liečbou

BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 (multicentrické randomizované dvojito zaslepené placebom kontrolované skúšania) hodnotili bezpečnosť a antiretrovírusovú aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denne oproti placebo v kombinácii s optimalizovanou základnou terapiou (optimised background therapy, OBT) u pacientov infikovaných HIV vo veku 16 rokov a starších s dokumentovanou rezistenciou na minimálne jeden liek v každej z 3 tried (NRTI, NNRTI, PI) antiretrovírusovej terapie. Pred randomizáciou zvolil skúšajúci OBT na základe pacientovej doterajšej liečebnej anamnézy, ako aj na základe východiskového testovania genotypovej a fenotypovej vírusovej rezistencie.

Demografia (pohlavie, vek a rasa) a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi skupinami dostávajúcimi raltegravir 400 mg dvakrát denne a placebo porovnateľné. Pacienti boli v minulosti vystavení mediánu 12 antiretrovírotík počas mediánu 10 rokov. V rámci OBT sa použil medián 4 ART.

Výsledky 48-týždňových a 96-týždňových analýz

Stále výsledky (48. týždeň a 96. týždeň) u pacientov s odporúčanou dávkou raltegraviru 400 mg

dvakrát denne zo zlúčených štúdií BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 sú znázornené v tabuľke 4.

Tabuľka 4
Výsledky účinnosti v 48. a 96. týždni

BENCHMRK 1 a 2 zlúčené	48. týždeň		96. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)
Parameter				
Percento HIV-RNA <400 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100 000 kópií/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 buniek/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Skóre citlivosti (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 a vyššie	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Percento HIV-RNA <50 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100 000 kópií/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 buniek/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Skóre citlivosti (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 a vyššie	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

BENCHMRK 1 a 2 zlučené	48. týždeň		96. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)
Priemerná zmena počtu CD4 buniek (95 % IS), bunky/mm³				
Všetci pacienti [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤100 000 kópií/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
>200 buniek/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Skóre citlivosti (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 a vyššie	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Pacient, ktorý nedokončil štúdiu, sa posudzuje ako zlyhanie: pacienti, ktorí predčasne prerušili, sú následne pokladaní za neúspešných. Hlásené je percento pacientov s odpoveďou a príslušný 95 % interval spoľahlivosti (IS).

[‡] Na analýzu podľa prognostických faktorov sa pre percentá <400 a 50 kópií/ml virologické zlyhanie prenášali (carried forward). Pre priemerné zmeny počtu CD4 sa na virologické zlyhanie použila metóda prenosu východiskovej hodnoty (baseline-carry-forward).

[§] Skóre genotypovej citlivosti (GSS) bolo definované ako súčet perorálnych ART v optimalizovanej základnej terapii (OBT), na ktoré vírusový izolát pacienta vykazoval genotypovú citlivosť na základe testu genotypovej rezistencie. Použitie enfuvirtidu v OBT u pacientov, ktorí nemali predchádzajúcu skúsenosť s enfuvirtidom, sa počítalo ako jeden účinný liek v OBT. Podobne sa použitie darunaviru v OBT u pacientov doposiaľ neliečených darunavirom počítalo ako jeden účinný liek v OBT.

Raltegravir dosiahol virologické odpovede (pri použití prístupu: pacient, ktorý nedokončil=zlyhanie) HIV RNA <50 kópií/ml v 16. týždni u 61,7 % pacientov, v 48. týždni u 62,1 % pacientov a v 96. týždni u 57,0 %. U niektorých pacientov došlo medzi 16. a 96. týždňom k opätovnému vírusovému nárastu. Faktory spojené so zlyhaním zahŕňajú vysokú počiatočnú vírusovú záťaž a OBT, ktorá nezahŕňala minimálne jedno účinné liečivo.

Prechod na raltegravir

Štúdie SWITCHMRK 1 a 2 (Protokoly 032 a 033) hodnotili pacientov infikovaných HIV, ktorí dostávali supresívnu (skrining HIV RNA <50 kópií/ml; stabilný režim >3 mesiace) terapiu s lopinavirom 200 mg (+) ritonavírom 50 mg 2 tablety dvakrát denne plus najmenej 2 nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, a randomizovali ich v pomere 1:1 tak, aby pokračovali v užívaní lopinaviru (+) ritonaviru 2 tablety dvakrát denne (n=174, resp. n=178) alebo sa lopinavir (+) ritonavir nahradili raltegravirom 400 mg dvakrát denne (n=174, resp. n=176). Pacienti s virologickým zlyhaním v anamnéze neboli vylúčení a počet predchádzajúcich antiretrovírusových terapií nebol obmedzený.

Tieto štúdie boli ukončené po primárnej analýze účinnosti v 24. týždni, pretože sa im nepodarilo preukázať neinferioritu raltegraviru oproti lopinaviru (+) ritonaviru. V oboch štúdiách sa v 24. týždni supresia HIV RNA na menej ako 50 kópií/ml udržala u 84,4 % pacientov v skupine s raltegravirom oproti 90,6 % v skupine s lopinavirom (+) ritonavírom (pacienti, ktorí nedokončili štúdiu = zlyhanie). O potrebe podávať raltegravir s dvoma ďalšími účinnými liečivami pozri časť 4.4.

Predtým neliečení dospelí pacienti

V STARTMRK (multicentrické randomizované, dvojito zaslepené, aktívnym komparátorom kontrolované skúšanie) sa hodnotila bezpečnosť a antiretrovírusová aktivita raltegraviru 400 mg dvakrát denne oproti efavirenzu 600 mg večer pred spaním, v kombinácii s emtricitabínom (+) tenofovir-dizoproxilfumarátom, u predtým neliečených pacientov infikovaných HIV s HIV RNA >5 000 kópií/ml. Randomizácia bola stratifikovaná podľa skriningu hladiny HIV RNA ($\leq 50\,000$ kópií/ml a >50 000 kópií/ml) a podľa infekcie hepatitídou B alebo C (pozitívna alebo negatívna).

Demografia (pohlavie, vek a rasa) a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi skupinou užívajúcou raltegravir 400 mg dvakrát denne a skupinou, ktorá užívala efavirenz 600 mg večer pred spaním, porovnateľné.

Výsledky 48-týždňových a 240-týždňových analýz

Pokiaľ ide o primárny cieľový ukazovateľ účinnosti, podiel pacientov, ktorí dosiahli HIV RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni, bol 241/280 (86,1 %) v skupine užívajúcej raltegravir a 230/281 (81,9 %) v skupine užívajúcej efavirenz. Terapeutický rozdiel (raltegravir – efavirenz) bol 4,2 % s príslušným 95 % IS (-1,9, 10,3), čo potvrdzuje, že raltegravir nie je inferiórny oproti efavirenzu (p-hodnota pre neinferioritu <0,001). Terapeutický rozdiel (raltegravir – efavirenz) v 240. týždni bol 9,5 %, s príslušným 95 % IS (1,7, 17,3). Výsledky v 48. týždni a 240. týždni u pacientov užívajúcich odporúčanú dávku raltegraviru 400 mg dvakrát denne zo štúdie STARTMRK sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5
Výsledky účinnosti v 48. a 240. týždni

Štúdia STARTMRK	48. týždeň		240. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)
Percento HIV-RNA <50 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤100 000 kópií/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
>200 buniek/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Vírusový podtyp vetvy B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
nepatriaci do vetvy B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Priemerná zmena počtu CD4 buniek (95 % IS), bunky/mm³				
Všetci pacienti [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA >100 000 kópií/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤100 000 kópií/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Počet CD4 ≤50 buniek/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
>50 a ≤200 buniek/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
>200 buniek/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)

Štúdia STARTMRK		48. týždeň		240. týždeň	
		Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N=281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N=282)
Parameter	Vírusový podtyp vetvy B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
	nepatriaci do vetvy B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Pacient, ktorý nedokončil štúdiu, sa posudzuje ako zlyhanie: pacienti, ktorí predčasne prerušili, sú následne pokladaní za neúspešných. Hlásené je percento pacientov s odpoveďou a príslušný 95 % interval spoľahlivosti (IS).

‡ Na analýzu podľa prognostických faktorov sa pre percentá <50 a 400 kópií/ml virologické zlyhania prenášali (carried forward). Pre priemerné zmeny počtu CD4 sa na virologické zlyhania použila metóda prenosu východiskovej hodnoty (baseline-carry-forward).

Poznámky: Analýza vychádza zo všetkých dostupných údajov.
Raltegravir a efavirenz sa podávali s emtricitabínom (+) tenofovir-dizoproxilfumarátom.

Pediatrická populácia

Deti a dospelávajúci vo veku od 2 do 18 rokov

IMPAACT P1066 je otvorené multicentrické skúšanie fázy I/II na zhodnotenie farmakokinetického profilu, bezpečnosti, znášateľnosti a účinnosti raltegraviru u detí infikovaných HIV. Do tejto štúdie bolo zaradených 126 detí a dospelávajúcich vo veku od 2 do 18 rokov so skúsenosťou s liečbou. Pacienti boli rozdelení podľa veku, zaradili sa najprv dospelávajúci a následne potom mladšie deti. Pacienti dostávali buď 400 mg v liekovej forme tabliet (vek od 6 do 18 rokov) alebo liekovú formu žuvacie tablety (vek od 2 do menej ako 12 rokov). Raltegravir sa podával s optimalizovaným základným režimom.

Úvodné obdobie hľadania dávky zahŕňalo intenzívne farmakokinetické hodnotenie. Výber dávky vychádzal z dosiahnutia podobnej plazmatickej expozície a minimálnej koncentrácie raltegraviru, aké sa pozorovali u dospelých a z akceptovateľnej krátkodobej bezpečnosti. Po výbere dávky boli na posúdenie dlhodobej bezpečnosti, znášateľnosti a účinnosti zaradení ďalší pacienti. 96 zo 126 pacientov dostávalo odporúčanú dávku raltegraviru (pozri časť 4.2).

Tabuľka 6

Východiskové charakteristiky a výsledky účinnosti v 24. a 48. týždni štúdie IMPAACT P1066 (vo veku 2 až 18 rokov)

Parameter	Populácia užívajúca konečnú dávku	
	N = 96	
Demografia		
Vek (roky), medián [rozsah]	13 [2 – 18]	
Mužské pohlavie	49 %	
Rasa		
Kaukazský typ	34 %	
Černosi	59 %	
Východiskové charakteristiky		
Plazmatická HIV-1 RNA (log ₁₀ kópie/ml), priemer [rozsah]	4,3 [2,7 - 6]	
Počet CD4 buniek (bunky/mm ³), medián [rozsah]	481 [0 – 2 361]	
Percento CD4, medián [rozsah]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA > 100 000 kópií /ml	8 %	
Kategória B alebo C CDC HIV	59 %	
Predchádzajúce použitie ART podľa triedy		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Odpoveď	24. týždeň	48. týždeň
Dosiahnutý ≥ 1 log ₁₀ pokles HIV RNA oproti východiskovej hodnote alebo < 400 kópií/ml	72 %	79 %
Dosiahnutá HIV RNA < 50 kópií/ml	54 %	57 %
Priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek (%) oproti východiskovým hodnotám	119 buniek/mm ³ (3,8 %)	156 buniek/mm ³ (4,6 %)

Dojčatá a batolátá vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky

IMPAACT P1066 tiež zahŕňala dojčatá a batolátá vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky infikované HIV, ktoré predtým dostávali antiretrovírusovú liečbu buď ako profylaxiu na prevenciu prenosu z matky na dieťa (PMTCT) a/alebo v kombinovanej antiretrovírusovej liečbe na liečbu infekcie HIV. Raltegravir sa podával vo forme granulátu na perorálnu suspenziu bez ohľadu na jedlo v kombinácii s optimalizovaným základným režimom, ktorý u dvoch tretín pacientov zahŕňal lopinavir plus ritonavir.

Tabuľka 7

Východiskové charakteristiky a výsledky účinnosti v 24. a 48. týždni štúdie IMPAACT P1066 (vo veku 4 týždne do menej ako 2 roky)

Parameter	N = 26	
Demografia		
Vek (týždne), medián [rozsah]	28 [4 – 100]	
Mužské pohlavie	65 %	
Rasa		
Kaukazský typ	8 %	
Černosi	85 %	
Východiskové charakteristiky		
Plazmatická HIV-1 RNA (log ₁₀ kópie/ml), priemer [rozsah]	5,7 [3,1 – 7]	
Počet CD4 buniek (bunky/mm ³), medián [rozsah]	1 400 [131 – 3 648]	
Percento CD4, medián [rozsah]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNA > 100 000 kópií /ml	69 %	
Kategória B alebo C CDC HIV	23 %	
Predchádzajúce použitie ART podľa triedy		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
Odpoveď	24. týždeň	48. týždeň
Dosiahnutý ≥ 1 log ₁₀ pokles HIV RNA oproti východiskovej hodnote alebo < 400 kópií/ml	91 %	85 %
Dosiahnutá HIV RNA < 50 kópií/ml	43 %	53 %
Priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek (%) oproti východiskovým hodnotám	500 buniek/mm ³ (7,5 %)	492 buniek/mm ³ (7,8 %)
Virologické zlyhanie	24. týždeň	48. týždeň
Pacient bez odpovede	0	0
Rebounder	0	4
Počet s dostupným genotypom*	0	2

*U jedného pacienta sa vyskytla mutácia v polohe 155.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podali jednotlivé perorálne dávky raltegraviru nalačno, sa preukázalo, že sa raltegravir rýchlo absorbuje s t_{max} približne 3 hodiny po podaní dávky. AUC a C_{max} raltegraviru sa zvyšujú úmerne dávke v rozmedzí dávok 100 mg až 1 600 mg. C_{12h} raltegraviru sa zvyšuje úmerne dávke v rozmedzí dávok 100 až 800 mg a zvyšuje sa o niečo menej, ako je úmerné dávke v rozmedzí dávok 100 mg až 1 600 mg. Dávková proporcionálnosť nebola stanovená u pacientov.

Pri dávkovaní dvakrát denne sa farmakokinetický rovnovážny stav dosahuje rýchlo, približne v priebehu prvých 2 dní užívania lieku. Dochádza len k malej až žiadnej kumulácii v AUC a C_{max} a dokázaná je mierna kumulácia v C_{12h} . Absolútna biologická dostupnosť raltegraviru nebola stanovená.

Raltegravir sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. V pivotných štúdiách bezpečnosti a účinnosti u pacientov infikovaných HIV sa raltegravir podával bez ohľadu na jedlo. Podanie viacnásobných dávok raltegraviru po jedle s miernym obsahom tuku neovplyvnilo AUC raltegraviru v klinicky významnej miere, AUC stúpla o 13 % v porovnaní s podaním nalačno. Po podaní po jedle s miernym obsahom tuku bola C_{12h} raltegraviru o 66 % vyššia a C_{max} o 5 % vyššia ako po podaní nalačno. Podanie raltegraviru po jedle s vysokým obsahom tuku zvýšilo AUC a C_{max} približne dvojnásobne

a C_{12h} 4,1-násobne. Podanie raltegraviru po jedle s nízkym obsahom tuku znížilo AUC o 46 % a C_{max} o 52 %, C_{12h} sa v podstate nezmenila. Zdá sa, že v porovnaní so stavom nalačno potrava zvyšuje farmakokinetickú variabilitu.

Vo farmakokinetike raltegraviru sa celkovo pozorovala značná variabilita. V skúšaní BENCHMRK 1 a 2 sa variačný koeficient (CV) pozorovanej C_{12h} pre interindividuálnu variabilitu = 212 % a CV pre intraindividuálnu variabilitu = 122 %. Zdroje variability môžu zahŕňať rozdiely v podaní spolu s jedlom a súbežne podávanými liekmi.

Distribúcia

V rozsahu koncentrácie 2 až 10 $\mu\text{mol/l}$ sa na ľudské plazmatické proteíny viaže približne 83 % raltegraviru.

Raltegravir rýchlo prechádzal cez placentu u potkanov, ale do mozgu v zreteľnom rozsahu neprenikol.

V dvoch štúdiách pacientov infikovaných HIV-1, ktorí dostávali raltegravir 400 mg dvakrát denne, sa raltegravir ľahko detegoval v cerebrospinálnej tekutine. V prvej štúdii (n = 18) bol medián koncentrácie v cerebrospinálnej tekutine 5,8 % (rozsah od 1 do 53,5 %) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácie. V druhej štúdii (n = 16) bol medián koncentrácie v cerebrospinálnej tekutine 3 % (rozsah od 1 do 61 %) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácie. Tieto mediány podielov sú približne 3- až 6-násobne nižšie ako voľná frakcia raltegraviru v plazme.

Biotransformácia a vylučovanie

Zjavný terminálny polčas raltegraviru je približne 9 hodín s kratším polčasom fázy alfa (~1 hodina) zodpovedným za veľkú časť AUC. Po podaní perorálnej dávky rádioaktívne značeného raltegraviru sa približne 51 % dávky vylúčilo v stolici a 32 % dávky v moči. V stolici bol prítomný iba raltegravir, z ktorého väčšina je pravdepodobne derivovaná z hydrolyzy raltegravir-glukuronidu vylúčeného žľou, ako sa pozorovalo u predklinických druhov. V moči boli zistené dva komponenty, a to raltegravir a raltegravir-glukuronid, a tvorili približne 9 % (raltegravir) a 23 % (raltegravir-glukuronid) dávky. Hlavnou cirkulujúcou látkou bol raltegravir a predstavoval približne 70 % celkovej rádioaktivity; zostávajúcu rádioaktivitu v plazme predstavoval raltegravir-glukuronid. Štúdie s izoformnými selektívnymi chemickými inhibítormi a cDNA exprimovanými UDP-glukuronozyltransferázami (UGT) ukazujú, že hlavným enzýmom zodpovedným za tvorbu raltegravir-glukuronidu je UGT1A1. Údaje teda poukazujú na to, že hlavným mechanizmom klírensu raltegraviru u ľudí je glukuronidácia sprostredkovaná UGT1A1.

Polymorfizmus UGT1A1

Pri porovnaní 30 osôb s *28/*28 genotypom s 27 osobami s genotypom divokého typu bol pomer geometrických priemerov (90% IS) AUC 1,41 (0,96, 2,09) a pomer geometrických priemerov C_{12h} 1,91 (1,43, 2,55). U osôb, u ktorých je z dôvodu genetického polymorfizmu aktivita UGT1A1 znížená, sa nepovažuje za potrebné upravovať dávku.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Na základe štúdie porovnávajúcej liekovú formu u zdravých dospelých dobrovoľníkov mali žuvacia tableta a granulát na perorálnu suspenziu vyššiu perorálnu biologickú dostupnosť v porovnaní so 400 mg tabletou. V tejto štúdii viedlo podávanie žuvacej tablety s jedlom s vysokým obsahom tuku v priemere k 6 % poklesu AUC, 62 % poklesu C_{max} a 188 % zvýšeniu C_{12hod} v porovnaní s podaním nalačno. Podávanie žuvacej tablety s jedlom s vysokým obsahom tuku nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku raltegraviru a žuvacia tableta sa môže podávať bez ohľadu na jedlo. Účinok jedla na liekovú formu granulát na perorálnu suspenziu sa neskúmal.

Tabuľka 8 uvádza farmakokinetické parametre pri 400 mg tablete, žuvacej tablete a granuláte na perorálnu suspenziu podľa telesnej hmotnosti.

Tabuľka 8
Farmakokinetické parametre raltegraviru IMPAACT P1066
po podaní dávok v časti 4.2

Telesná hmotnosť	Lieková forma	Dávka	N*	Geometrický priemer (%CV†) AUC _{0-12 hod} (µmol/l•hod)	Geometrický priemer (%CV†) C _{12 hod} (nmol/l)
≥ 25 kg	filmom obalená tableta	400 mg dvakrát denne	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	žuvacia tableta	dávkovanie na základe telesnej hmotnosti, pozri tabuľky s dávkovaním pre žuvaciu tabletu	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 do menej ako 25 kg	žuvacia tableta	dávkovanie na základe telesnej hmotnosti, pozri tabuľky s dávkovaním pre žuvaciu tabletu	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 do menej ako 20 kg	perorálna suspenzia	dávkovanie na základe telesnej hmotnosti, pozri tabuľku 1 s dávkovaním	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

*Počet pacientov s intenzívnymi farmakokinetickými (FK) výsledkami pri konečnej odporúčanej dávke.
†Geometrický koeficient zmeny.

Novorodenci vystavení HIV-1

IMPAACT P1110 je skúšanie fázy I hodnotiace bezpečnosť a farmakokinetiku raltegravir granulótu na suspenziu (granules for suspension, GFS) so štandardnou starostlivosťou PMTCT režimom u donosených novorodencov vystavených HIV-1. Kohorta 1 (N = 16, 10 s expozíciou raltegraviru *in utero* a 6 bez nej) dostala 2 jednorazové dávky raltegravir GFS (v priebehu 48 hodín a 7 – 10 dní po narodení); kohorta 2 (N = 26, všetci bez expozície raltegraviru *in utero*) dostávala raltegravir GFS počas 6 týždňov: 1,5 mg/kg jedenkrát denne začínajúc v priebehu 48 hodín po narodení až do konca 1. týždňa; 3 mg/kg dvakrát denne v priebehu 2. až 4. týždňa); a 6 mg/kg dvakrát denne v priebehu 5. až 6. týždňa).

Tabuľka 9 znázorňuje farmakokinetické parametre u novorodencov v kohorte 2 po narodení a vo veku 2 týždne. Vylučovanie raltegraviru u ľudí *in vivo* prebieha primárne prostredníctvom glukuronidácie sprostredkovanej UGT1A1. Katalytická aktivita UGT1A1 je pri narodení nepatrná a dozrieva po narodení. Odporúčaná dávka pre novorodencov vo veku menej ako 4 týždne zohľadňuje rapídne zvyšujúcu sa aktivitu UGT1A1 a klírens liečiva od narodenia až do veku 4 týždňov.

Tabuľka 9

Farmakokinetické parametre raltegraviru v IMPAACT P1110 po podaní granulátu na perorálnu suspenziu v dávke založenej na veku a hmotnosti

Vek (hodiny/dni) v čase FK vzorkovania	Dávka (pozri tabuľku 2)	N*	Geometrický priemer (%CV [†]) AUC (mg* [†] hod/l)	Geometrický priemer (% CV [†]) C _{trough} (ng/ml)
narodenie – 48 hodín	1,5 mg/kg jedenkrát denne	25	38,2 (38,4 %)‡	947,9 (64,2 %)‡
15 až 18 dní	3,0 mg/kg dvakrát denne	23	14,3 (43,3 %)§	558 (83,7 %)§

*Počet pacientov s intenzívnymi farmakokinetickými (FK) výsledkami pri konečnej odporúčanej dávke.
†Geometrický koeficient zmeny.
‡AUC_{0-24hod} (N = 24); C_{24hod}
§AUC_{0-12hod}; C_{12hod}

Staršie osoby

V rámci študovaného vekového rozsahu (19 až 84 rokov, s niekoľkými osobami staršími ako 65 rokov) nemal vek klinicky významný vplyv na farmakokinetiku raltegraviru u zdravých osôb a pacientov s infekciou HIV-1.

Pohlavie, rasa a BMI

V súvislosti s pohlavím, rasou alebo indexom telesnej hmotnosti (BMI) u dospelých sa nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely.

Porucha funkcie obličiek

Renálny klírens nezmeneného liečiva je menšinou dráhou eliminácie. U dospelých sa medzi pacientmi s ťažkou renálnou insuficienciou a zdravými osobami nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely (pozri časť 4.2). Pretože nie je známe, do akej miery je raltegravir dialyzovateľný, je potrebné vyhnúť sa podávaniu pred dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Raltegravir je primárne eliminovaný glukuronidáciou v pečeni. U dospelých sa medzi pacientmi so stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou a zdravými osobami nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely. Vplyv ťažkej hepatálnej insuficiencie na farmakokinetiku raltegraviru sa neskúmal (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie toxicity vrátane obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, vývojovej toxicity a juvenilnej toxicity sa s raltegravírom vykonali na myšiach, potkanoch, psoch a králikoch. Účinky pri expozíciách dostatočne presahujúcich klinické expozičné hladiny nepoukazujú na žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Mutagenita

V *in vitro* testoch mikrobiálnej mutagenézy (Ames), *in vitro* metódach alkalického vymývania na detekciu zlomov DNA a *in vitro* a *in vivo* štúdiách chromozómovej aberácie sa nepozoroval dôkaz mutagenity ani genotoxicity.

Karcinogenita

Štúdia karcinogenity raltegraviru u myší nepreukázala žiadny karcinogénny potenciál. Pri najvyšších úrovniach dávok, 400 mg/kg/deň u samíc a 250 mg/kg/deň u samcov, bola systémová expozícia podobná expozícii pri klinickej dávke 400 mg dvakrát denne. U potkanov sa pri dávkach 300 a 600 mg/kg/deň u samíc a 300 mg/kg/deň u samcov zistili tumory (karcinóm skvamózných buniek)

nosa/nosohltana. Táto neoplázia môže byť následkom lokálneho ukladania a/alebo vdychovania liečiva na sliznicu nosa/nosohltana počas perorálneho podávania dávky sondou do žalúdka a následného chronického dráždenia a zápalu. Je pravdepodobné, že pre zamýšľané klinické použitie má obmedzený význam. Pri najvyššej dávke bez pozorovateľných nežiaducich účinkov (NOAEL - „no observable adverse effect level“) bola systémová expozícia podobná expozícii pri klinickej dávke 400 mg dvakrát denne. Štandardné štúdie genotoxicity hodnotiace mutagenitu a klastogenitu boli negatívne.

Vývojová toxicita

V štúdiách vývojovej toxicity na potkanoch a králikoch nebol raltegravir teratogénny. U plodov samíc potkanov, ktoré boli vystavené raltegraviru v dávkach približne 4,4-násobne vyšších, ako je expozícia u ľudí pri dávke 400 mg dvakrát denne na základe $AUC_{0-24\text{ h}}$, sa pozorovalo mierne zvýšenie incidencie nadpočetných rebier, varianty v normálnom vývojovom procese. Na základe $AUC_{0-24\text{ h}}$ sa pri 3,4-násobku ľudskej expozície pri dávke 400 mg dvakrát denne nepozorovali žiadne účinky na vývoj. Podobné zistenia sa nepozorovali u králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

- hydroxypropylcelulóza
- sukralóza
- manitol (E 421)
- glycyrizan amónny
- sorbitol (E 420)
- fruktóza
- banánová príchuť
- sacharóza
- kros повідón, typ A
- stearát horečnatý
- hypromelóza 2910/6cP
- makrogol/PEG 400
- etylcelulóza 20 cP
- hydroxid amónny
- triglyceridy so stredne dlhým reťazcom
- kyselina olejová
- mikrokryštalická celulóza
- sodná soľ karmelózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky pre neotvorené vrecko

Po rekonštitúcii: 30 minút pri uchovávaní pri 30 °C alebo teplote do 30 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PET/hliníkové/LLDPE vrecká.

Jedna škatuľa obsahuje 60 vreciek, dve 1 ml, dve 3 ml a dve 10 ml perorálne dávkovacie injekčné striekačky a 2 poháriky na prípravu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Každé vrecko na jednorazové použitie obsahuje 100 mg raltegraviru, ktoré sa majú suspendovať v 10 ml vody, čím sa dosiahne konečná koncentrácia 10 mg na 1 ml.

Po podaní požadovaného objemu sa zvyšné množstvo suspenzie, ktoré ostalo v poháriky na prípravu, nemôže opätovne použiť a musí sa zlikvidovať.

Rodičia a/alebo opatrovatelia majú byť poučení, aby si pred prípravou a podaním ISENTRESS granulátu na perorálnu suspenziu pediatrickým pacientom prečítali brožúru s pokynmi na použitie.

Dávka sa má podať perorálne do 30 minút po zmiešaní.

Úplné informácií týkajúce sa prípravy a podávania suspenzie možno nájsť v brožúre s pokynmi na použitie, ktorá je priložená v škatuli.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/436/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. mája 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa pre 400 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 400 mg filmom obalené tablety
raltegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 400 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet
Viacnásobné balenie: 180 (3 fľaše po 60) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nezamieňajte s inými silami alebo liekovými formami lieku Isentress bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 filmom obalených tabliet (3 fľaše po 60)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ISENTRESS 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Fľaša pre ISENTRESS 400 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 400 mg filmom obalené tablety
raltegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 400 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nezamieňajte s inými silami alebo liekovými formami lieku Isentress bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MSD

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa pre 600 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 600 mg filmom obalené tablety
raltegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 600 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet
Viacnásobné balenie: 180 (3 fľaše po 60) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie
Dve tablety jedenkrát denne.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nezamieňajte s inými silami alebo liekovými formami lieku Isentress bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 filmom obalených tabliet (3 fľaše po 60)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ISENTRESS 600 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Fľaša pre ISENTRESS 600 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 600 mg filmom obalené tablety
raltegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 600 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie
Dve tablety jedenkrát denne.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nezamieňajte s inými silami alebo liekovými formami lieku Isentress bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa pre 100 mg žuvacie tablety

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 100 mg žuvacie tablety
raltegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 100 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje fruktózu, sorbitol, sacharózu a aspartám. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 žuvacích tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nezamieňajte s inými silami alebo liekovými formami lieku Isentress bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/436/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ISENTRESS 100 mg žuvacie tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ISENTRESS 100 mg – štítok na fľaši

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 100 mg žuvacie tablety
raltegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 100 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje fruktózu, E 420, sacharózu a E 951. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 žuvacích tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nezamieňajte s inými silami alebo liekovými formami lieku Isentress bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MSD

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/436/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa pre 25 mg žuvacie tablety

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 25 mg žuvacie tablety
raltegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 25 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje fruktózu, sorbitol, sacharózu a aspartám. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 žuvacích tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nezamieňajte s inými silami alebo liekovými formami lieku Isentress bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/436/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ISENTRESS 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ISENTRESS 25 mg – štítok na fľaši

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 25 mg žuvacie tablety
raltegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 25 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje fruktózu, E 420, sacharózu a E 951. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 žuvacích tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Nezamieňajte s inými silami alebo liekovými formami lieku Isentress bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/436/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa pre ISENTRESS 100 mg granulát na perorálnu suspenziu

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 100 mg granulát na perorálnu suspenziu
raltegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko obsahuje 100 mg raltegraviru (ako draselnú soľ). Po rekonštitúcii má perorálna suspenzia koncentráciu 10 mg v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje fruktózu, sorbitol a sacharózu. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 vreciek, dve 1 ml, dve 3 ml a dve 10 ml perorálne dávkovacie injekčné striekačky a 2 poháriky na prípravu.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a brožúru.
Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nezamieňajte s inými silami alebo liekovými formami lieku Isentress bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/436/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ISENTRESS 100 mg granulát na perorálnu suspenziu

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Vrecko s jednotlivou dávkou pre ISENTRESS 100 mg granulát na perorálnu suspenziu – fóliové vrecko

1. NÁZOV LIEKU

ISENTRESS 100 mg granulát
raltegravir
Vnútorné použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Isentress 400 mg filmom obalené tablety raltegravir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Ak ste rodičom dieťaťa a užívajúceho Isentress, pozorne si prečítajte túto písomnú informáciu spolu s vaším dieťaťom.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Isentress a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Isentress
3. Ako užívať Isentress
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Isentress
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Isentress a na čo sa používa

Čo je Isentress

Isentress obsahuje liečivo raltegravir. Isentress je protivírusový liek, ktorý účinkuje proti vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). To je vírus, ktorý spôsobuje syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS).

Ako Isentress účinkuje

Vírus produkuje enzým, ktorý sa nazýva HIV integráza. Tento enzým napomáha vírusu rozmnožiť sa v bunkách vášho tela. Isentress zabraňuje činnosti tohto enzýmu. Pri užívaní s inými liekmi môže Isentress znížiť množstvo HIV vo vašej krvi (toto sa nazýva „vírusová záťaž“) a zvýšiť počet vašich CD4 buniek (typ bielych krviniek, ktorý hrá dôležitú úlohu v udržiavaní zdravého imunitného systému, aby pomáhal v boji proti infekcii). Zníženie množstva HIV v krvi môže zlepšiť fungovanie vášho imunitného systému. To znamená, že vaše telo bude môcť lepšie bojovať proti infekcii.

Kedy sa má Isentress používať

Isentress sa používa na liečbu osôb infikovaných HIV. Lekár vám predpísal Isentress, aby pomohol kontrolovať vašu infekciu HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Isentress

Neužívajte Isentress

- ak ste alergický na raltegravir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Isentress, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Pamätajte, že Isentress nevylieči infekciu HIV. To znamená, že sa aj naďalej môžete infikovať alebo ochoriť na iné choroby spojené s HIV. Je potrebné, aby ste počas užívania tohto lieku pravidelne chodili na kontrolu k svojmu lekárovi.

Problémy s duševným zdravím

Ak ste v minulosti mali depresiu alebo psychické ochorenie, povedzte to svojmu lekárovi. U niektorých pacientov užívajúcich tento liek, najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo psychické ochorenie, bola hlásená depresia vrátane samovražedných myšlienok a správania.

Problémy s kosťami

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protiretrovírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej protiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažké zníženie činnosti imunitného systému, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesti kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte svojho lekára.

Problémy s pečeňou

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak ste už predtým mali problémy s pečeňou vrátane hepatitídy B alebo C. Váš lekár môže zhodnotiť, ako je vaše ochorenie pečene vážne predtým, ako rozhodne, či môžete užívať tento liek.

Infekcie

Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, ako napr. horúčka a/alebo pocit choroby, okamžite to oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportúnnou infekciou v chorobopise sa môžu čoskoro po začiatku liečby proti HIV vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú následkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje organizmu bojovať proti infekciám, ktoré už môžu byť v tom čase prítomné bez zjavných príznakov.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportúnnych infekcií objaviť autoimunitné poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky, ako sú svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo nadmernú aktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Problémy so svalmi

Ak sa u vás počas užívania tohto lieku vyskytne nevysvetliteľná svalová bolesť, citlivosť alebo slabosť, okamžite kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Problémy s pokožkou

Ak sa u vás objaví vyrážka, okamžite kontaktujte svojho lekára. U niektorých pacientov, ktorí užívali tento liek, boli hlásené závažné a život ohrozujúce kožné reakcie a alergické reakcie.

Iné lieky a Isentress

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, ktorých výdaj je alebo nie je viazaný na lekárske predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Isentress a iné lieky sa môžu navzájom ovplyvňovať.

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať:

- antacidá (lieky proti kyseline alebo na zníženie kyseliny v žalúdku na úľavu pri poruche trávenia alebo pálení záhy). Isentress sa neodporúča užívať s určitými liekmi na zníženie

kyseliny v žalúdku (tými, ktoré obsahujú hliník a/alebo horčík). Porozprávajte sa so svojim lekárom o iných liekoch na zníženie kyseliny v žalúdku, ktoré môžete užívať.

- soli železa (na liečbu a prevenciu nedostatku železa alebo anémie). Počkajte najmenej dve hodiny medzi užitím solí železa a Isentressu, keďže tieto lieky môžu znížiť účinnosť Isentressu.
- rifampicín (liečivo používané na liečbu niektorých infekcií, ako je tuberkulóza), pretože u vás môže znížiť hladinu lieku Isentress. Ak užívate rifampicín, váš lekár môže u vás zvážiť zvýšenie dávky lieku Isentress.

Isentress a jedlo a nápoje

Pozri časť 3.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.
- Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neobsluhujte stroje, nevedzte vozidlo ani sa nebicyklujte, ak máte po užití tohto lieku závrat.

Isentress obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Isentress obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Isentress

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Isentress sa musí užívať v kombinácii s ďalšími liekmi proti HIV.

Akú dávku užívať

Dospelí

Odporúčaná dávka je 1 tableta (400 mg) užívaná ústami dvakrát denne.

Použitie u detí a dospievajúcich

Odporúčaná dávka lieku Isentress pre dospievajúcich a deti s telesnou hmotnosťou minimálne 25 kg je 400 mg užívaná ústami dvakrát denne.

Tablety nežujte, nedrhte ani nedeľte, pretože to môže zmeniť množstvo lieku vo vašom tele. Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla a s nápojom alebo bez nápoja.

Isentress je dostupný tiež vo forme 600 mg tablety, vo forme žuvacej tablety a vo forme granulátu na perorálnu suspenziu.

Nezamieňajte 400 mg tablety, 600 mg tablety, žuvacie tablety alebo granulát na perorálnu suspenziu bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Ak užijete viac lieku Isentress, ako máte

Neužívajte viac tabliet, ako odporúča váš lekár. Ak užijete príliš veľa tabliet, spojte sa so svojim lekárom.

Ak zabudnete užiť Isentress

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju ihneď, ako si na to spomeniete.
- Ak je však čas pre ďalšiu dávku, preskočte vynechanú dávku a pokračujte v obvyklom rozvrhu.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Isentress

Je dôležité, aby ste užívali Isentress presne tak, ako vám to nariadil lekár. Nemeňte dávku ani neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv neporadili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Neprestaňte ho užívať, pretože:

- Je veľmi dôležité, aby ste všetky svoje lieky proti HIV užívali tak, ako ich máte predpísané a v presne stanovenom čase. To môže napomôcť vašim liekom, aby lepšie účinkovali. Tiež to znižuje riziko, že vaše lieky prestanú byť schopné bojovať proti HIV (nazýva sa to tiež „lieková rezistencia“).
- Keď sa vám začnú míňať zásoby lieku Isentress, obstarajte si u svojho lekára alebo v lekárni ďalšie balenie. To preto, lebo je veľmi dôležité, aby ste nezostali bez lieku, hoci aj len na krátky čas. Počas krátkej prestávky v užívaní lieku môže množstvo vírusu vo vašej krvi stúpnuť. To môže znamenať, že si vírus HIV vytvorí odolnosť voči lieku Isentress a stane sa ťažšie liečiteľným.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky – tie sú menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Ak sa u vás objaví ktorékoľvek z nasledujúcich, okamžite vyhľadajte lekára:

- herpesové infekcie vrátane pásového oparu,
- anémia (chudokrvnosť), vrátane anémie z nedostatku železa,
- prejavy a príznaky infekcie alebo zápalu,
- duševná porucha,
- samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu,
- zápal žalúdka,
- zápal pečene,
- zlyhanie pečene,
- alergická vyrážka,
- určité typy problémov s obličkami,
- užitie väčšieho množstva liekov ako sa odporúča.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite navštívte lekára.

Časté: nasledujúce môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- znížená chuť do jedla,
- ťažkosti so spaním, neobvyklé sny, nočná mora, nezvyčajné správanie, pocity hlbokého smútku a bezcennosti,
- pocit závratu, bolesť hlavy,
- pocit točenia,
- nadúvanie, bolesť brucha, hnačka, nadmerné množstvo plynu v žalúdku alebo črevách, pocit nevoľnosti, vracanie, porucha trávenia, grganie,
- určité typy vyrážky (častejšie, ak sa užíva v kombinácii s darunavirom),

- únava, nezvyčajná únava alebo slabosť, horúčka,
- zvýšené hodnoty pečeneových krvných vyšetrení, nezvyčajné biele krvinky, zvýšené hladiny tuku v krvi, zvýšená hladina enzýmu zo slinných žliaz alebo podžalúdkovej žľazy.

Menej časté: nasledujúce môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- infekcia vlasových korieňov, chrípka, infekcia kože spôsobená vírusom, vracanie alebo hnačka spôsobené infekciou, infekcia horných dýchacích ciest, hnisavý zápal lymfatickej uzliny,
- bradavica,
- bolesť lymfatickej uzliny, nízky počet bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii, opuchnuté žľazy na krku, podpazuší a slabine,
- alergická reakcia,
- zvýšená chuť do jedla, cukrovka, zvýšenie cholesterolu a tukov v krvi, vysoké hladiny cukru v krvi, nadmerný smäd, veľká strata hmotnosti, vysoké hladiny tuku (ako sú cholesterol a triglyceridy) v krvi, porucha telesného tuku,
- pocit úzkosti, pocit zmätenosti, depresívna nálada, zmeny nálady, záchvat paniky,
- strata pamäti, bolesť v ruke spôsobená stlačením nervu, porucha pozornosti, závrat pri rýchlej zmene polohy, neobvyklá chuť, zvýšená spavosť, nedostatok energie, zábudlivosť, migrenózná bolesť hlavy, strata citu, znecitlivenie alebo slabosť rúk a/alebo nôh, brnenie, spavosť, tenzná bolesť hlavy, tras, slabá kvalita spánku,
- porucha zraku,
- bzučanie, syčanie, pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach,
- búšenie srdca, pomalý tep srdca, rýchle alebo nepravidelné údery srdca,
- nával tepla, vysoký krvný tlak,
- drsný, chrapľavý alebo stiahnutý hlas, krvácanie z nosa, upchatie nosa,
- bolesť v hornej časti brucha, nepohodlie v oblasti konečníka, zápcha, sucho v ústach, pálenie záhy, bolesť pri prehĺtaní, zápal podžalúdkovej žľazy, vred alebo bolesť v žalúdku alebo hornej časti čreva, krvácanie z konečníka, nepohodlie v žalúdku, zápal d'asiem, opuchnutý červený bolestivý jazyk,
- nahromadenie tuku v pečeni,
- akné, neobvyklá strata vlasov alebo ich rednutie, sčervenanie kože, nezvyčajné rozloženie tuku na tele, čo môže zahŕňať úbytok tuku z nôh, ramien a tváre a prírastok brušného tuku, nadmerné potenie, nočné potenie, zhrubnutie a svrbenie kože spôsobené opakovaným škriabaním, kožné poškodenia, suchá koža,
- bolesť kĺbov, bolestivé ochorenie kĺbov, bolesť chrbta, bolesť v kosti/svale, svalová citlivosť alebo slabosť, bolesť krku, bolesť v ramenách alebo nohách, zápal šliach, zníženie množstva minerálov v kosti,
- obličkové kamene, nočné močenie, obličková cysta,
- erektilná dysfunkcia, zväčšenie prsníkov u mužov, príznaky menopauzy u žien,
- nepríjemný pocit v hrudníku, triaška, opuch tváre, pocit nervozity, celkový pocit choroby, hrča na krku, opuch rúk, členkov alebo chodidiel, bolesť,
- zníženie počtu bielych krviniek, zníženie počtu krvných doštičiek (typ bunky, ktorý pomáha pri zrážaní krvi), výsledky krvného vyšetrenia poukazujúce na zníženú funkciu obličiek, vysoká hladina cukru v krvi, zvýšenie svalového enzýmu v krvi, prítomnosť cukru v moči, prítomnosť červených krviniek v moči, prírastok hmotnosti, zväčšenie obvodu pása, zníženie bielkoviny (albumínu) v krvi, predĺženie času zrážania krvi.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospelých

- nadmerná aktivita.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Isentress

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú s vysúšadlom na ochranu pred vlhkosťou. Vysúšadlo nepreháťajte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Isentress obsahuje

Liečivo je raltegravir. Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, hypromelóza 2208, poloxamér 407, stearylumaran sodný a stearát horečnatý. Okrem toho obal tablety obsahuje nasledovné pomocné látky: polyvinylalkohol, oxid titaničitý, polyetylén glykol 3350, mastenec, červený oxid železitý a čierny oxid železitý.

Ako vyzerá Isentress a obsah balenia

400 mg filmom obalená tableta je oválneho tvaru, ružovej farby, na jednej strane s označením „227“. Dostupné sú dve veľkosti balenia: balenia obsahujúce 1 fľašu po 60 tabliet a viacnásobné balenia pozostávajúce z 3 fliaš, každá obsahujúca 60 tabliet. Fľaša obsahuje vysúšadlo.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Isentress 600 mg filmom obalené tablety raltegravir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Ak ste rodičom dieťaťa a užívajúceho Isentress, pozorne si prečítajte túto písomnú informáciu spolu s vaším dieťaťom.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Isentress a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Isentress
3. Ako užívať Isentress
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Isentress
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Isentress a na čo sa používa

Čo je Isentress

Isentress obsahuje liečivo raltegravir. Isentress je protívirusový liek, ktorý účinkuje proti vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). To je vírus, ktorý spôsobuje syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS).

Ako Isentress účinkuje

Vírus produkuje enzým, ktorý sa nazýva HIV integráza. Tento enzým napomáha vírusu rozmnožiť sa v bunkách vášho tela. Isentress zabraňuje činnosti tohto enzýmu. Pri užívaní s inými liekmi môže Isentress znížiť množstvo HIV vo vašej krvi (toto sa nazýva „vírusová záťaž“) a zvýšiť počet vašich CD4 buniek (typ bielych krviniek, ktorý hrá dôležitú úlohu v udržiavaní zdravého imunitného systému, aby pomáhal v boji proti infekcii). Zníženie množstva HIV v krvi môže zlepšiť fungovanie vášho imunitného systému. To znamená, že vaše telo bude môcť lepšie bojovať proti infekcii.

Kedy sa má Isentress používať

Isentress 600 mg filmom obalené tablety sa používajú na liečbu dospelých a detských pacientov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg, infikovaných HIV. Lekár vám predpísal Isentress, aby pomohol kontrolovať vašu infekciu HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Isentress

Neužívajte Isentress

- ak ste alergický na raltegravir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Isentress, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Pamätajte, že Isentress nevylieči infekciu HIV. To znamená, že sa aj naďalej môžete infikovať alebo ochoriť na iné choroby spojené s HIV. Je potrebné, aby ste počas užívania tohto lieku pravidelne chodili na kontrolu k svojmu lekárovi.

Problémy s duševným zdravím

Ak ste v minulosti mali depresiu alebo psychické ochorenie, povedzte to svojmu lekárovi. U niektorých pacientov užívajúcich tento liek, najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo psychické ochorenie, bola hlásená depresia vrátane samovražedných myšlienok a správania.

Problémy s kosťami

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protiretrovírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej protiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažké zníženie činnosti imunitného systému, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesti kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte svojho lekára.

Problémy s pečeňou

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak ste už predtým mali problémy s pečeňou vrátane hepatitídy B alebo C. Váš lekár môže zhodnotiť, ako je vaše ochorenie pečene vážne predtým, ako rozhodne, či môžete užívať tento liek.

Infekcie

Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, ako napr. horúčka a/alebo pocit choroby, okamžite to oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportúnnou infekciou v chorobopise sa môžu čoskoro po začiatku liečby proti HIV vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú následkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje organizmu bojovať proti infekciám, ktoré už môžu byť v tom čase prítomné bez zjavných príznakov.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportúnnych infekcií objaviť autoimunitné poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky, ako sú svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo nadmernú aktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Problémy so svalmi

Ak sa u vás počas užívania tohto lieku vyskytne nevysvetliteľná svalová bolesť, citlivosť alebo slabosť, okamžite kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Problémy s pokožkou

Ak sa u vás objaví vyrážka, okamžite kontaktujte svojho lekára. U niektorých pacientov, ktorí užívali tento liek, boli hlásené závažné a život ohrozujúce kožné reakcie a alergické reakcie.

Iné lieky a Isentress

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Isentress a iné lieky sa môžu navzájom ovplyvňovať. Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať:

- antacidá (lieky proti kyseline alebo na zníženie kyseliny v žalúdku na úľavu pri poruche trávenia alebo pálení záhy).

- soli železa (na liečbu a prevenciu nedostatku železa alebo anémie). Počkejte najmenej dve hodiny medzi užitím solí železa a Isentressu, keďže tieto lieky môžu znížiť účinnosť Isentressu.
- atazanavir (protiretrovírusové liečivo).
- rifampicín (liečivo používané na liečbu niektorých infekcií, ako je tuberkulóza).
- tipranavir/ritonavir (protiretrovírusové liečivá).

Urobte si zoznam všetkých vašich liekov, aby ste ho ukázali vášmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- Svojho lekára alebo lekárnika môžete požiadať o zoznam liečiv, ktoré sa môžu navzájom ovplyvňovať s liekom Isentress.
- Nezačnite užívať nový liek bez toho, aby ste to najprv nepovedali svojmu lekárovi. Váš lekár vám môže povedať, či je bezpečné užívať Isentress s inými liekmi.

Isentress a jedlo a nápoje

Pozri časť 3.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Isentress 1 200 mg (dve 600 mg tablety raz denne) sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pretože sa neskúmal u tehotných žien.
- Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.
- Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neobsluhujte stroje, nevedzte vozidlo ani sa nebicyklujte, ak máte po užití tohto lieku závrat.

Isentress obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Isentress obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Isentress

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Isentress sa musí užívať v kombinácii s ďalšími liekmi proti HIV.

Akú dávku užívať

Dospelí, deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg

Odporúčaná dávka je 1 200 mg užívaných ako dve 600 mg tablety podávané ústami jedenkrát denne.

Tablety nežujte, nedrhte ani nedel'te, pretože to môže zmeniť množstvo lieku vo vašom tele. Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla a s nápojom alebo bez nápoja.

Isentress je dostupný tiež vo forme 400 mg tablety, vo forme žuvacej tablety a vo forme granulátu na perorálnu suspenziu.

Nezamieňajte 600 mg tablety, 400 mg tablety, žuvacie tablety alebo granulát na perorálnu suspenziu bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Ak užijete viac lieku Isentress, ako máte

Neužívajte viac tabliet, ako odporúča váš lekár. Ak užijete príliš veľa tabliet, spojte sa so svojim lekárom.

Ak zabudnete užiť Isentress

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju ihneď, ako si na to spomeniete.
- Ak je však čas pre ďalšiu dávku, preskočte vynechanú dávku a pokračujte v obvyklom rozvrhu.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Isentress

Je dôležité, aby ste užívali Isentress presne tak, ako vám to nariadil lekár. Nemeňte dávku ani neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv neporadili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Neprestaňte ho užívať, pretože:

- Je veľmi dôležité, aby ste všetky svoje lieky proti HIV užívali tak, ako ich máte predpísané a v presne stanovenom čase. To môže napomôcť vašim liekom, aby lepšie účinkovali. Tiež to znižuje riziko, že vaše lieky prestanú byť schopné bojovať proti HIV (nazýva sa to tiež „lieková rezistencia“).
- Keď sa vám začnú míňať zásoby lieku Isentress, obstarajte si u svojho lekára alebo v lekárni ďalšie balenie. To preto, lebo je veľmi dôležité, aby ste nezostali bez lieku, hoci aj len na krátky čas. Počas krátkej prestávky v užívaní lieku môže množstvo vírusu vo vašej krvi stúpnuť. To môže znamenať, že si vírus HIV vytvorí odolnosť voči lieku Isentress a stane sa ťažšie liečiteľným.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky – tie sú menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Ak sa u vás objaví ktorékoľvek z nasledujúcich, okamžite vyhľadajte lekára:

- herpesové infekcie vrátane pásového oparu,
- anémia (chudokrvnosť), vrátane anémie z nedostatku železa,
- prejavy a príznaky infekcie alebo zápalu,
- duševná porucha,
- samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu,
- zápal žalúdka,
- zápal pečene,
- zlyhanie pečene,
- alergická vyrážka,
- určité typy problémov s obličkami,
- užitie väčšieho množstva liekov ako sa odporúča.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite navštívte lekára.

Časté: nasledujúce môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- znížená chuť do jedla,
- ťažkosti so spaním, neobvyklé sny, nočná mora, nezvyčajné správanie, pocity hlbokého smútku a bezcennosti,
- pocit závratu, bolesť hlavy,
- pocit točenia,
- nadúvanie, bolesť brucha, hnačka, nadmerné množstvo plynu v žalúdku alebo črevách, pocit nevoľnosti, vracanie, porucha trávenia, grganie,
- určité typy vyrážky (častejšie, ak sa užíva v kombinácii s darunavirom),

- únava, nezvyčajná únava alebo slabosť, horúčka,
- zvýšené hodnoty pečeňových krvných vyšetrení, nezvyčajné biele krvinky, zvýšené hladiny tuku v krvi, zvýšená hladina enzýmu zo slinných žliaz alebo podžalúdkovej žľazy.

Menej časté: nasledujúce môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- infekcia vlasových korieňov, chrípka, infekcia kože spôsobená vírusom, vracanie alebo hnačka spôsobené infekciou, infekcia horných dýchacích ciest, hnisavý zápal lymfatickej uzliny,
- bradavica,
- bolesť lymfatickej uzliny, nízky počet bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii, opuchnuté žľazy na krku, podpazuší a slabine,
- alergická reakcia,
- zvýšená chuť do jedla, cukrovka, zvýšenie cholesterolu a tukov v krvi, vysoké hladiny cukru v krvi, nadmerný smäd, veľká strata hmotnosti, vysoké hladiny tuku (ako sú cholesterol a triglyceridy) v krvi, porucha telesného tuku,
- pocit úzkosti, pocit zmätenosti, depresívna nálada, zmeny nálady, záchvat paniky,
- strata pamäti, bolesť v ruke spôsobená stlačením nervu, porucha pozornosti, závrat pri rýchlej zmene polohy, neobvyklá chuť, zvýšená spavosť, nedostatok energie, zábudlivosť, migrenózna bolesť hlavy, strata citu, znecitlivenie alebo slabosť rúk a/alebo nôh, brnenie, spavosť, tenzná bolesť hlavy, tras, slabá kvalita spánku,
- porucha zraku,
- bzučanie, syčanie, pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach,
- búšenie srdca, pomalý tep srdca, rýchle alebo nepravidelné údery srdca,
- nával tepla, vysoký krvný tlak,
- drsný, chrapľavý alebo stiahnutý hlas, krvácanie z nosa, upchatie nosa,
- bolesť v hornej časti brucha, nepohodlie v oblasti konečníka, zápcha, sucho v ústach, pálenie záhy, bolesť pri prehĺtaní, zápal podžalúdkovej žľazy, vred alebo bolesť v žalúdku alebo hornej časti čreva, krvácanie z konečníka, nepohodlie v žalúdku, zápal d'asien, opuchnutý červený bolestivý jazyk,
- nahromadenie tuku v pečeni,
- akné, neobvyklá strata vlasov alebo ich rednutie, sčervenanie kože, nezvyčajné rozloženie tuku na tele, čo môže zahŕňať úbytok tuku z nôh, ramien a tváre a prírastok brušného tuku, nadmerné potenie, nočné potenie, zhrubnutie a svrbenie kože spôsobené opakovaným škriabaním, kožné poškodenia, suchá koža,
- bolesť kĺbov, bolestivé ochorenie kĺbov, bolesť chrbta, bolesť v kosti/svale, svalová citlivosť alebo slabosť, bolesť krku, bolesť v ramenách alebo nohách, zápal šliach, zníženie množstva minerálov v kosti,
- obličkové kamene, nočné močenie, obličková cysta,
- erektilná dysfunkcia, zväčšenie prsníkov u mužov, príznaky menopauzy u žien,
- nepríjemný pocit v hrudníku, triaška, opuch tváre, pocit nervozity, celkový pocit choroby, hrča na krku, opuch rúk, členkov alebo chodidiel, bolesť,
- zníženie počtu bielych krviniek, zníženie počtu krvných doštičiek (typ bunky, ktorý pomáha pri zrážaní krvi), výsledky krvného vyšetrenia poukazujúce na zníženú funkciu obličiek, vysoká hladina cukru v krvi, zvýšenie svalového enzýmu v krvi, prítomnosť cukru v moči, prítomnosť červených krviniek v moči, prírastok hmotnosti, zväčšenie obvodu pása, zníženie bielkoviny (albumínu) v krvi, predĺženie času zrážania krvi.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospelých

- nadmerná aktivita.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Isentress

- Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Fľašu uchovávajúte dôkladne uzatvorenú s vysúšadlom na ochranu pred vlhkosťou. Vysúšadlo neprehĺtajte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Isentress obsahuje

Liečivo je raltegravir. Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, hypromelóza 2910, sodná soľ kroskarmelózy a stearát horečnatý. Okrem toho obal tablety obsahuje nasledujúce pomocné látky: monohdrát laktózy, hypromelózu 2910, oxid titaničitý, triacetín, žltý oxid železitý a čierny oxid železitý. Tableta môže obsahovať stopové množstvo karnaubského vosku.

Ako vyzerá Isentress a obsah balenia

600 mg filmom obalená tableta je oválneho tvaru, žltej farby, na jednej strane s logom spoločnosti MSD a označením „242“ a bez označenia na druhej strane.

Dostupné sú dve veľkosti balenia: balenia obsahujúce 1 fľašu po 60 tabliet a viacnásobné balenia pozostávajúce z 3 fliaš, každá obsahujúca 60 tabliet. Fľaša obsahuje vysúšadlo.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Isentress 25 mg žuvacie tablety Isentress 100 mg žuvacie tablety raltegravir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Ak ste rodičom dieťaťa užívajúceho Isentress, pozorne si prečítajte túto písomnú informáciu spolu s vaším dieťaťom.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Isentress a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Isentress
3. Ako užívať Isentress
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Isentress
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Isentress a na čo sa používa

Čo je Isentress

Isentress obsahuje liečivo raltegravir. Isentress je protivírusový liek, ktorý účinkuje proti vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). To je vírus, ktorý spôsobuje syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS).

Ako Isentress účinkuje

Vírus produkuje enzým, ktorý sa nazýva HIV integráza. Tento enzým napomáha vírusu rozmnožiť sa v bunkách vášho tela. Isentress zabraňuje činnosti tohto enzýmu. Pri užívaní s inými liekmi môže Isentress znížiť množstvo HIV vo vašej krvi (toto sa nazýva „vírusová záťaž“) a zvýšiť počet vašich CD4 buniek (typ bielych krviniek, ktorý hrá dôležitú úlohu v udržiavaní zdravého imunitného systému, aby pomáhal v boji proti infekcii). Zníženie množstva HIV v krvi môže zlepšiť fungovanie vášho imunitného systému. To znamená, že vaše telo bude môcť lepšie bojovať proti infekcii.

Kedy sa má Isentress používať

Isentress sa používa na liečbu osôb infikovaných HIV. Lekár vám predpísal Isentress, aby pomohol kontrolovať vašu infekciu HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Isentress

Neužívajte Isentress

- ak ste alergický na raltegravir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Isentress, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Pamätajte, že Isentress nevylieči infekciu HIV. To znamená, že sa aj naďalej môžete infikovať alebo ochoriť na iné choroby spojené s HIV. Je potrebné, aby ste počas užívania tohto lieku pravidelne chodili na kontrolu k svojmu lekárovi.

Problémy s duševným zdravím

Ak ste v minulosti mali depresiu alebo psychické ochorenie, povedzte to svojmu lekárovi. U niektorých pacientov užívajúcich tento liek, najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo psychické ochorenie, bola hlásená depresia vrátane samovražedných myšlienok a správania.

Problémy s kosťami

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protiretrovírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej protiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažké zníženie činnosti imunitného systému, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesti kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte svojho lekára.

Problémy s pečeňou

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak ste už predtým mali problémy s pečeňou vrátane hepatitídy B alebo C. Váš lekár môže zhodnotiť, ako je vaše ochorenie pečene vážne predtým, ako rozhodne, či môžete užívať tento liek.

Infekcie

Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, ako napr. horúčka a/alebo pocit choroby, okamžite to oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportúnnou infekciou v chorobopise sa môžu čoskoro po začiatku liečby proti HIV vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú následkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje organizmu bojovať proti infekciám, ktoré už môžu byť v tom čase prítomné bez zjavných príznakov.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportúnnych infekcií objaviť autoimunitné poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky, ako sú svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo nadmernú aktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Problémy so svalmi

Ak sa u vás počas užívania tohto lieku vyskytne nevysvetliteľná svalová bolesť, citlivosť alebo slabosť, okamžite kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Problémy s pokožkou

Ak sa u vás objaví vyrážka, okamžite kontaktujte svojho lekára. U niektorých pacientov, ktorí užívali tento liek, boli hlásené závažné a život ohrozujúce kožné reakcie a alergické reakcie.

Iné lieky a Isentress

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, ktorých výdaj je alebo nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Isentress a iné lieky sa môžu navzájom ovplyvňovať.

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať:

- antacidá (lieky proti kyseline alebo na zníženie kyseliny v žalúdku na úľavu pri poruche trávenia alebo pálení záhy). Isentress sa neodporúča užívať s určitými liekmi na zníženie

kyseliny v žalúdku (tými, ktoré obsahujú hliník a/alebo horčík). Porozprávajte sa so svojim lekárom o iných liekoch na zníženie kyseliny v žalúdku, ktoré môžete užívať.

- soli železa (na liečbu a prevenciu nedostatku železa alebo anémie). Počkajte najmenej dve hodiny medzi užitím solí železa a Isentressu, keďže tieto lieky môžu znížiť účinnosť Isentressu.
- rifampicín (liečivo používané na liečbu niektorých infekcií, ako je tuberkulóza), pretože u vás môže znížiť hladinu lieku Isentress. Ak užívate rifampicín, váš lekár môže u vás zväziť zvýšenie dávky lieku Isentress.

Isentress a jedlo a nápoje

Pozri časť 3.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Žuvacie tablety Isentress sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pretože sa neskúmali u tehotných žien.
- Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.
- Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neobsluhujte stroje, nevedzte vozidlo ani sa nebicyklujte, ak máte po užití tohto lieku závrat.

Isentress 25 mg žuvacie tablety

Isentress 25 mg žuvacie tablety obsahujú fruktózu

Tento liek obsahuje až do 0,54 mg fruktózy v každej tablete. Fruktóza môže poškodiť zuby.

Isentress 25 mg žuvacie tablety obsahujú sorbitol

Tento liek obsahuje až do 1,5 mg sorbitolu (E 420) v každej tablete.

Isentress 25 mg žuvacie tablety obsahujú sacharózu

Tento liek obsahuje až do 3,5 mg sacharózy v každej 25 mg žuvacej tablete. Sacharóza môže škodiť zubom.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Isentress 25 mg žuvacie tablety obsahujú aspartám

Tento liek obsahuje až do 0,47 mg aspartámu (E 951) v každej 25 mg žuvacej tablete, čo zodpovedá až do 0,05 mg fenylalanínu. Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý, ak máte fenylketonúriu (skratka PKU z anglického phenylketonuria), zriedkavú genetickú poruchu, pri ktorej sa hromadí látka fenylalanín, pretože telo ju nevie správne odstrániť.

Isentress 25 mg žuvacie tablety obsahujú sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Isentress 100 mg žuvacie tablety

Isentress 100 mg žuvacie tablety obsahujú fruktózu

Tento liek obsahuje až do 1,07 mg fruktózy v každej tablete. Fruktóza môže poškodiť zuby.

Isentress 100 mg žuvacie tablety obsahujú sorbitol

Tento liek obsahuje až do 2,9 mg sorbitolu (E 420) v každej tablete.

Isentress 100 mg žuvacie tablety obsahujú sacharózu

Tento liek obsahuje až do 7 mg sacharózy v každej 100 mg žuvacej tablete. Sacharóza môže škodiť zubom.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Isentress 100 mg žuvacie tablety obsahujú aspartám

Tento liek obsahuje až do 0,93 mg aspartámu (E 951) v každej 100 mg žuvacej tablete, čo zodpovedá až do 0,10 mg fenylalanínu. Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý, ak máte fenylketonúriu (skratka PKU z anglického phenylketonuria), zriedkavú genetickú poruchu, pri ktorej sa hromadí látka fenylalanín, pretože telo ju nevie správne odstrániť.

Isentress 100 mg žuvacie tablety obsahujú sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Isentress

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Isentress sa musí užívať v kombinácii s ďalšími liekmi proti HIV.

100 mg žuvacia tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice. Vždy, keď je to možné, je však potrebné sa deleniu tabliet vyhnúť.

Akú dávku užívať**Dávka pre deti vo veku od 2 do 11 rokov**

Lekár určí správnu dávku žuvacích tabliet na základe veku a telesnej hmotnosti dieťaťa. Táto dávka nesmie prekročiť 300 mg dvakrát denne. Lekár vám povie, koľko žuvacích tabliet bude musieť dieťa užívať.

Isentress je dostupný tiež vo forme 400 mg tablety, vo forme 600 mg tablety a vo forme granulátu na perorálnu suspenziu.

Nezamieňajte žuvaciu tabletu, granulát na perorálnu suspenziu, 600 mg tablety alebo 400 mg tablety bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Deti musia dodržiavať lekárom naplánované kontroly, pretože sa ich dávkovanie lieku Isentress má upraviť so zvyšujúcim sa vekom, na základe ich rastu alebo zvyšovania telesnej hmotnosti. Ich lekár možno bude tiež chcieť predpísať 400 mg tablety v prípade, ak sú schopné prehltnúť tablety.

Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla a s nápojom alebo bez nápoja.

Ak užijete viac lieku Isentress, ako máte

Neužívajte viac tabliet, ako odporúča váš lekár. Ak užijete príliš veľa tabliet, spojte sa so svojim lekárom.

Ak zabudnete užiť Isentress

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju ihneď, ako si na to spomeniete.
- Ak je však čas pre ďalšiu dávku, preskočte vynechanú dávku a pokračujte v obvyklom rozvrhu.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Isentress

Je dôležité, aby ste užívali Isentress presne tak, ako vám to nariadil lekár. Nemeňte dávku ani neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv neporadili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Neprestaňte ho užívať, pretože:

- Je veľmi dôležité, aby ste všetky svoje lieky proti HIV užívali tak, ako ich máte predpísané a v presne stanovenom čase. To môže napomôcť vašim liekom, aby lepšie účinkovali. Tiež to znižuje riziko, že vaše lieky prestanú byť schopné bojovať proti HIV (nazýva sa to tiež „lieková rezistencia“).
- Keď sa vám začnú míňať zásoby lieku Isentress, obstarajte si u svojho lekára alebo v lekárni ďalšie balenie. To preto, lebo je veľmi dôležité, aby ste nezostali bez lieku, hoci aj len na krátky čas. Počas krátkej prestávky v užívaní lieku môže množstvo vírusu vo vašej krvi stúpnuť. To môže znamenať, že si vírus HIV vytvorí odolnosť voči lieku Isentress a stane sa ťažšie liečiteľným.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky – tie sú menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Ak sa u vás objaví ktorékoľvek z nasledujúcich, okamžite vyhľadajte lekára:

- herpesové infekcie vrátane pásového oparu,
- anémia (chudokrvnosť), vrátane anémie z nedostatku železa,
- prejavy a príznaky infekcie alebo zápalu,
- duševná porucha,
- samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu,
- zápal žalúdka,
- zápal pečene,
- zlyhanie pečene,
- alergická vyrážka,
- určité typy problémov s obličkami,
- užitie väčšieho množstva liekov ako sa odporúča.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite navštívte lekára.

Časté: nasledujúce môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- znížená chuť do jedla,
- ťažkosti so spaním, neobvyklé sny, nočná mora, nezvyčajné správanie, pocity hlbokého smútku a bezcennosti,
- pocit závratu, bolesť hlavy,
- pocit točenia,
- nadúvanie, bolesť brucha, hnačka, nadmerné množstvo plynu v žalúdku alebo črevách, pocit nevoľnosti, vracanie, porucha trávenia, grganie,
- určité typy vyrážky (častejšie, ak sa užíva v kombinácii s darunavirom),
- únava, nezvyčajná únava alebo slabosť, horúčka,
- zvýšené hodnoty pečeňových krvných vyšetrení, nezvyčajné biele krvinky, zvýšené hladiny tuku v krvi, zvýšená hladina enzýmu zo slinných žliaz alebo podžalúdkovej žľazy.

Menej časté: nasledujúce môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- infekcia vlasových korienkov, chrípka, infekcia kože spôsobená vírusom, vracanie alebo hnačka spôsobené infekciou, infekcia horných dýchacích ciest, hnisavý zápal lymfatickej uzliny,
- bradavica,

- bolesť lymfatickej uzliny, nízky počet bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii, opuchnuté žľazy na krku, podpazuší a slabine,
- alergická reakcia,
- zvýšená chuť do jedla, cukrovka, zvýšenie cholesterolu a tukov v krvi, vysoké hladiny cukru v krvi, nadmerný smäd, veľká strata hmotnosti, vysoké hladiny tuku (ako sú cholesterol a triglyceridy) v krvi, porucha telesného tuku,
- pocit úzkosti, pocit zmätenosti, depresívna nálada, zmeny nálady, záchvat paniky,
- strata pamäti, bolesť v ruke spôsobená stlačením nervu, porucha pozornosti, závrat pri rýchlej zmene polohy, neobvyklá chuť, zvýšená spavosť, nedostatok energie, zábudlivosť, migrenózna bolesť hlavy, strata citu, znecitlivenie alebo slabosť rúk a/alebo nôh, brnenie, spavosť, tenzná bolesť hlavy, tras, slabá kvalita spánku,
- porucha zraku,
- bzúčanie, syčanie, pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach,
- búšenie srdca, pomalý tep srdca, rýchle alebo nepravidelné údery srdca,
- nával tepla, vysoký krvný tlak,
- drsný, chrapľavý alebo stiahnutý hlas, krvácanie z nosa, upchatie nosa,
- bolesť v hornej časti brucha, nepohodlie v oblasti konečníka, zápcha, sucho v ústach, pálenie záhy, bolesť pri prehĺtaní, zápal podžalúdkovej žľazy, vred alebo bolesť v žalúdku alebo hornej časti čreva, krvácanie z konečníka, nepohodlie v žalúdku, zápal d'asiem, opuchnutý červený bolestivý jazyk,
- nahromadenie tuku v pečeni,
- akné, neobvyklá strata vlasov alebo ich rednutie, sčervenanie kože, nezvyčajné rozloženie tuku na tele, čo môže zahŕňať úbytok tuku z nôh, ramien a tváre a prírastok brušného tuku, nadmerné potenie, nočné potenie, zhrubnutie a svrbenie kože spôsobené opakovaným škriabaním, kožné poškodenia, suchá koža,
- bolesť kĺbov, bolestivé ochorenie kĺbov, bolesť chrbta, bolesť v kosti/svale, svalová citlivosť alebo slabosť, bolesť krku, bolesť v ramenách alebo nohách, zápal šliach, zníženie množstva minerálov v kosti,
- obličkové kamene, nočné močenie, obličková cysta,
- erektilná dysfunkcia, zväčšenie prsníkov u mužov, príznaky menopauzy u žien,
- nepríjemný pocit v hrudníku, triaška, opuch tváre, pocit nervozity, celkový pocit choroby, hrča na krku, opuch rúk, členkov alebo chodidiel, bolesť,
- zníženie počtu bielych krviniek, zníženie počtu krvných doštičiek (typ bunky, ktorý pomáha pri zrážaní krvi), výsledky krvného vyšetrenia poukazujúce na zníženú funkciu obličiek, vysoká hladina cukru v krvi, zvýšenie svalového enzýmu v krvi, prítomnosť cukru v moči, prítomnosť červených krviniek v moči, prírastok hmotnosti, zväčšenie obvodu pása, zníženie bielkoviny (albumínu) v krvi, predĺženie času zrážania krvi.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

- nadmerná aktivita.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Isentress

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Fľašu uchováajte dôkladne uzatvorenú s vysúšadlom na ochranu pred vlhkosťou. Vysúšadlo neprehĺtajte.

- Pred porušením tesnenia tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Isentress obsahuje

Liečivo je raltegravir.

25 mg žuvacie tablety:

Každá žuvacia tableta obsahuje 25 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

Ďalšie zložky sú: hydroxypropylcelulóza, sukralóza, sodná soľ sacharínu, dihydrát citrónanu sodného, manitol (E 421), žltý oxid železitý, glycyrizan amónny, sorbitol (E 420), fruktóza, prírodné a umelé príchute (pomarančová, banánová a krycia), aspartám (E 951), sacharóza, krospovidón typ A, stearát horečnatý, stearylumaran sodný, etylcelulóza 20 cP, hydroxid amónny, triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, kyselina olejová, hypromelóza 2910/6cP a makrogol/PEG 400.

100 mg žuvacie tablety:

Každá žuvacia tableta obsahuje 100 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

Ďalšie zložky sú: hydroxypropylcelulóza, sukralóza, sodná soľ sacharínu, dihydrát citrónanu sodného, manitol (E 421), červený oxid železitý, žltý oxid železitý, glycyrizan amónny, sorbitol (E 420), fruktóza, prírodné a umelé príchute (pomarančová, banánová a krycia), aspartám (E 951), sacharóza, krospovidón typ A, stearát horečnatý, stearylumaran sodný, etylcelulóza 20 cP, hydroxid amónny, triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, kyselina olejová, hypromelóza 2910/6cP a makrogol/PEG 400.

Ako vyzerá Isentress a obsah balenia

Isentress 25 mg žuvacie tablety:

Svetložltá okrúhla žuvacia tableta s pomarančovo-banánovou príchuťou označená logom spoločnosti MSD na jednej strane a „473“ na druhej strane.

Dostupná je jedna veľkosť balenia: 1 fľaša po 60 tabliet. Fľaša obsahuje vysúšadlo.

Isentress 100 mg žuvacie tablety:

Svetlooranžová žuvacia tableta s pomarančovo-banánovou príchuťou oválneho tvaru s deliacou ryhou na oboch stranách, označená logom spoločnosti MSD a „477“ na jednej strane a bez nápisu na druhej strane.

Dostupná je jedna veľkosť balenia: 1 fľaša po 60 tabliet. Fľaša obsahuje vysúšadlo.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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.
Тел.: +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
Тел.: +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.
Тел.: +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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Isentress 100 mg granulát na perorálnu suspenziu raltegravir

Ak ste rodičom dieťaťa užívajúceho Isentress, pozorne si prečítajte túto písomnú informáciu spolu s vaším dieťaťom.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete podávať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Isentress a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Isentress
3. Ako užívať Isentress
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Isentress
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. **Pokyny na použitie** – prípravu a podávanie lieku si pozrite v brožúre.

1. Čo je Isentress a na čo sa používa

Čo je Isentress

Isentress obsahuje liečivo raltegravir. Isentress je protivírusový liek, ktorý účinkuje proti vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). To je vírus, ktorý spôsobuje syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS).

Ako Isentress účinkuje

Vírus produkuje enzým, ktorý sa nazýva HIV integráza. Tento enzým napomáha vírusu rozmnožiť sa v bunkách vášho tela. Isentress zabraňuje činnosti tohto enzýmu. Pri užívaní s inými liekmi môže Isentress znížiť množstvo HIV vo vašej krvi (toto sa nazýva „vírusová záťaž“) a zvýšiť počet vašich CD4 buniek (typ bielych krviniek, ktorý hrá dôležitú úlohu v udržiavaní zdravého imunitného systému, aby pomáhal v boji proti infekcii). Zníženie množstva HIV v krvi môže zlepšiť fungovanie vášho imunitného systému. To znamená, že vaše telo bude môcť lepšie bojovať proti infekcii.

Kedy sa má Isentress používať

Isentress sa používa na liečbu dospelých, dospievajúcich, detí, batoliat a dojčiat infikovaných HIV a na liečbu novorodencov vystavených infekcii HIV-1 od matky. Lekár vám predpísal Isentress, aby pomohol kontrolovať vašu infekciu HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Isentress

Neužívajte Isentress

- ak ste alergický na raltegravir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Isentress, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Pamätajte, že Isentress nevylieči infekciu HIV. To znamená, že sa aj naďalej môžete infikovať alebo ochoriť na iné choroby spojené s HIV. Je potrebné, aby ste počas užívania tohto lieku pravidelne chodili na kontrolu k svojmu lekárovi.

Problémy s duševným zdravím

Ak ste v minulosti mali depresiu alebo psychické ochorenie, povedzte to svojmu lekárovi. U niektorých pacientov užívajúcich tento liek, najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo psychické ochorenie, bola hlásená depresia vrátane samovražedných myšlienok a správania.

Problémy s kosťami

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protiretrovírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej protiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažké zníženie činnosti imunitného systému, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesti kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte svojho lekára.

Problémy s pečeňou

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak ste už predtým mali problémy s pečeňou vrátane hepatitídy B alebo C. Váš lekár môže zhodnotiť, ako je vaše ochorenie pečene vážne predtým, ako rozhodne, či môžete užívať tento liek.

Infekcie

Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, ako napr. horúčka a/alebo pocit choroby, okamžite to oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportúnnou infekciou v chorobopise sa môžu čoskoro po začiatku liečby proti HIV vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú následkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje organizmu bojovať proti infekciám, ktoré už môžu byť v tom čase prítomné bez zjavných príznakov.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportúnnych infekcií objaviť autoimunitné poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky, ako sú svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo nadmernú aktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Problémy so svalmi

Ak sa u vás počas užívania tohto lieku vyskytne nevysvetliteľná svalová bolesť, citlivosť alebo slabosť, okamžite kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Problémy s pokožkou

Ak sa u vás objaví vyrážka, okamžite kontaktujte svojho lekára. U niektorých pacientov, ktorí užívali tento liek, boli hlásené závažné a život ohrozujúce kožné reakcie a alergické reakcie.

Iné lieky a Isentress

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, ktorých výdaj je alebo nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Isentress a iné lieky sa môžu navzájom ovplyvňovať.

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať:

- antacidá (lieky proti kyseline alebo na zníženie kyseliny v žalúdku na úľavu pri poruche trávenia alebo pálení záhy). Isentress sa neodporúča užívať s určitými liekmi na zníženie

kyseliny v žalúdku (tými, ktoré obsahujú hliník a/alebo horčík). Porozprávajte sa so svojim lekárom o iných liekoch na zníženie kyseliny v žalúdku, ktoré môžete užívať.

- soli železa (na liečbu a prevenciu nedostatku železa alebo anémie). Počkajte najmenej dve hodiny medzi užitím solí železa a Isentressu, keďže tieto lieky môžu znížiť účinnosť Isentressu.
- rifampicín (liečivo používané na liečbu niektorých infekcií, ako je tuberkulóza), pretože u vás môže znížiť hladinu lieku Isentress. Ak užívate rifampicín, váš lekár môže u vás zvýšiť zvýšenie dávky lieku Isentress .

Isentress a jedlo a nápoje

Pozri časť 3.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Granulát na perorálnu suspenziu Isentress sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pretože sa neskúmal u tehotných žien.
- Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.
- Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neobsluhujte stroje, nevedzte vozidlo ani sa nebicyklujte, ak máte po užití tohto lieku závrat.

Isentress 100 mg granulát na perorálnu suspenziu obsahuje fruktózu

Tento liek obsahuje až do 0,5 mg fruktózy v každom vrecku.

Fruktóza môže poškodiť zuby.

Isentress 100 mg granulát na perorálnu suspenziu obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje až do 1,5 mg sorbitolu (E 420) v každom vrecku.

Isentress 100 mg granulát na perorálnu suspenziu obsahuje sacharózu

Tento liek obsahuje až do 4,7 mg sacharózy v každom vrecku.

Sacharóza môže škodiť zubom.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Isentress 100 mg granulát na perorálnu suspenziu obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo vrecku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Isentress

Vždy podávajte tento liek vášmu dieťaťu presne tak, ako vám povedal jeho lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára vášho dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Isentress sa musí užívať v kombinácii s ďalšími liekmi proti HIV.

- Prípravu a podávanie dávky Isentress granulátu na perorálnu suspenziu si pozrite v brožúre s pokynmi na použitie. Brožúru uschovajte a postupujte podľa nej pri každej príprave lieku. Túto brožúru noste so sebou na dohodnuté návštevy lekára vášho dieťaťa.
- Zaistite, aby vám lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vysvetlili ako pripraviť a podať správnu dávku vášmu dieťaťu.
- Granulát je potrebné pred použitím zmiešať s vodou. Musíte ho podať vášmu dieťaťu do 30 minút od prípravy.

- Dávka sa bude postupom času meniť. Uistite sa, že dodržiavate pokyny vášho lekára. Lekár vám povie, kedy a ako máte ukončiť podávanie Isentressu vášmu bábätku.

Akú dávku užívať

Lekár určí správnu dávku granulátu na perorálnu suspenziu na základe veku a telesnej hmotnosti dojčat'a alebo batola't'a. Lekár vám povie, koľko perorálnej suspenzie bude musieť dojča alebo batola' užívať.

Vaše dieťa môže užívať tento liek s jedlom alebo bez jedla alebo s nápojom alebo bez nápoja.

Isentress je dostupný tiež vo forme 400 mg tablety, vo forme 600 mg tablety a vo forme žuvacej tablety.

Nezamietajte granulát na perorálnu suspenziu, žuvaciu tabletu, 600 mg tablety alebo 400 mg tablety bez toho, aby ste sa najprv poradili s lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou vášho dieťa't'a.

Deti musia dodržiavať lekárom naplánované kontroly, pretože sa ich dávkovanie lieku Isentress má upraviť so zvyšujúcim sa vekom, na základe ich rastu alebo zvyšovania telesnej hmotnosti. Ich lekár možno bude tiež chcieť predpísať žuvaciu tabletu v prípade, ak sú schopné žuvať tabletu.

Ak užijete viac lieku Isentress, ako máte

Neužívajte viac lieku Isentress, ako odporúča váš lekár. Ak ho užijete viac ako máte, spojte sa so svojim lekárom.

Ak zabudnete užiť Isentress

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju ihneď, ako si na to spomeniete.
- Ak je však čas pre ďalšiu dávku, preskočte vynechanú dávku a pokračujte v obvyklom rozvrhu.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Isentress

Je dôležité, aby ste užívali Isentress presne tak, ako vám to nariadil lekár. Nemeňte dávku ani neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv neporadili so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Neprestaňte ho užívať, pretože:

- Je veľmi dôležité, aby ste všetky svoje lieky proti HIV užívali tak, ako ich máte predpísané a v presne stanovenom čase. To môže napomôcť vašim liekom, aby lepšie účinkovali. Tiež to znižuje riziko, že vaše lieky prestanú byť schopné bojovať proti HIV (nazýva sa to tiež „lieková rezistencia“).
- Keď sa vám začnú míňať zásoby lieku Isentress, obstarajte si u svojho lekára alebo v lekárni ďalšie balenie. To preto, lebo je veľmi dôležité, aby ste nezostali bez lieku, hoci aj len na krátky čas. Počas krátkej prestávky v užívaní lieku môže množstvo vírusu vo vašej krvi stúpnuť. To môže znamenať, že si vírus HIV vytvorí odolnosť voči lieku Isentress a stane sa ťažšie liečiteľným.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky – tie sú menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Ak sa u vás objaví ktorékoľvek z nasledujúcich, okamžite vyhľadať lekára:

- herpesové infekcie vrátane pásového oparu,
- anémia (chudokrvnosť), vrátane anémie z nedostatku železa,
- prejavy a príznaky infekcie alebo zápalu,
- duševná porucha,
- samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu,
- zápal žalúdka,

- zápal pečene,
- zlyhanie pečene,
- alergická vyrážka,
- určité typy problémov s obličkami,
- užitie väčšieho množstva liekov ako sa odporúča.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite navštívte lekára.

Časté: nasledujúce môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- znížená chuť do jedla,
- ťažkosti so spaním, neobvyklé sny, nočná mora, nezvyčajné správanie, pocity hlbokého smútku a bezcennosti,
- pocit závratu, bolesť hlavy,
- pocit točenia,
- nadúvanie, bolesť brucha, hnačka, nadmerné množstvo plynu v žalúdku alebo črevách, pocit nevoľnosti, vracanie, porucha trávenia, grganie,
- určité typy vyrážky (častejšie, ak sa užíva v kombinácii s darunavirom),
- únava, nezvyčajná únava alebo slabosť, horúčka,
- zvýšené hodnoty pečeneových krvných vyšetrení, nezvyčajné biele krvinky, zvýšené hladiny tuku v krvi, zvýšená hladina enzýmu zo slinných žliaz alebo podžalúdkovej žľazy.

Menej časté: nasledujúce môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- infekcia vlasových korieňov, chrípka, infekcia kože spôsobená vírusom, vracanie alebo hnačka spôsobené infekciou, infekcia horných dýchacích ciest, hnisavý zápal lymfatickej uzliny,
- bradavica,
- bolesť lymfatickej uzliny, nízky počet bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii, opuchnuté žľazy na krku, podpazuší a slabine,
- alergická reakcia,
- zvýšená chuť do jedla, cukrovka, zvýšenie cholesterolu a tukov v krvi, vysoké hladiny cukru v krvi, nadmerný smäd, veľká strata hmotnosti, vysoké hladiny tuku (ako sú cholesterol a triglyceridy) v krvi, porucha telesného tuku,
- pocit úzkosti, pocit zmätenosti, depresívna nálada, zmeny nálady, záchvat paniky,
- strata pamäti, bolesť v ruke spôsobená stlačením nervu, porucha pozornosti, závrat pri rýchlej zmene polohy, neobvyklá chuť, zvýšená spavosť, nedostatok energie, zábudlivosť, migrenózna bolesť hlavy, strata citu, znecitlivenie alebo slabosť rúk a/alebo nôh, brnenie, spavosť, tenzná bolesť hlavy, tras, slabá kvalita spánku,
- porucha zraku,
- bzúčanie, syčanie, pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach,
- búšenie srdca, pomalý tep srdca, rýchle alebo nepravidelné údery srdca,
- nával tepla, vysoký krvný tlak,
- drsný, chrapľavý alebo stiahnutý hlas, krvácanie z nosa, upchatie nosa,
- bolesť v hornej časti brucha, nepohodlie v oblasti konečníka, zápcha, sucho v ústach, pálenie záhy, bolesť pri prehĺtaní, zápal podžalúdkovej žľazy, vred alebo bolesť v žalúdku alebo hornej časti čreva, krvácanie z konečníka, nepohodlie v žalúdku, zápal d'asien, opuchnutý červený bolestivý jazyk,
- nahromadenie tuku v pečeni,
- akné, neobvyklá strata vlasov alebo ich rednutie, sčervenanie kože, nezvyčajné rozloženie tuku na tele, čo môže zahŕňať úbytok tuku z nôh, ramien a tváre a prírastok brušného tuku, nadmerné potenie, nočné potenie, zhrubnutie a svrbenie kože spôsobené opakovaným škriabaním, kožné poškodenia, suchá koža,
- bolesť kĺbov, bolestivé ochorenie kĺbov, bolesť chrbta, bolesť v kosti/svale, svalová citlivosť alebo slabosť, bolesť krku, bolesť v ramenách alebo nohách, zápal šliach, zníženie množstva minerálov v kosti,
- obličkové kamene, nočné močenie, obličková cysta,
- erektilná dysfunkcia, zväčšenie prsníkov u mužov, príznaky menopauzy u žien,

- nepríjemný pocit v hrudníku, triaška, opuch tváre, pocit nervozity, celkový pocit choroby, hrča na krku, opuch rúk, členkov alebo chodidiel, bolesť,
- zníženie počtu bielych krviniek, zníženie počtu krvných doštičiek (typ bunky, ktorý pomáha pri zrážaní krvi), výsledky krvného vyšetrenia poukazujúce na zníženú funkciu obličiek, vysoká hladina cukru v krvi, zvýšenie svalového enzýmu v krvi, prítomnosť cukru v moči, prítomnosť červených krviniek v moči, prírastok hmotnosti, zväčšenie obvodu pása, zníženie bielkoviny (albumínu) v krvi, predĺženie času zrážania krvi.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospelých

- nadmerná aktivita.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Isentress

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a vrecku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Granulát na perorálnu suspenziu sa má podať pacientovi do 30 minút po zmiešaní.
- Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Neotvárajte vrecká Isentressu, kým nie ste pripravený na prípravu dávky.

Správny spôsob likvidácie zvyšného lieku si pozrite v brožúre s pokynmi na použitie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Isentress obsahuje

Liečivo je raltegravir. Každé vrecko s granulátom na perorálnu suspenziu na jednorazové použitie obsahuje 100 mg raltegraviru (ako draselnú soľ).

Ďalšie zložky sú: hydroxypropylcelulóza, sukralóza, manitol (E 421), glycyrizan amónny, sorbitol (E 420), fruktóza, banánová príchuť, sacharóza, krospovidón typ A, stearát horečnatý, etylcelulóza 20 cP, hydroxid amónny, triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, kyselina olejová, hypromelóza 2910/6cP a makrogol/PEG 400, mikrokryštalická celulóza a sodná soľ karmelózy.

Ako vyzerá Isentress a obsah balenia

Granulát na perorálnu suspenziu s banánovou príchuťou je biely až takmer biely prášok, ktorý môže obsahovať žlté alebo béžové až svetlohnedé častice vo vrecku na jednorazové použitie.

Dostupná je jedna veľkosť balenia: 1 škatuľa so 60 vreckami, dve 10 ml injekčné striekačky, dve 3 ml injekčné striekačky, dve 1 ml injekčné striekačky, dva poháriky na prípravu, táto písomná informácia pre používateľa a brožúra s pokynmi na použitie. Každé vrecko na jednorazové použitie obsahuje 100 mg raltegraviru, ktoré sa majú suspendovať v 10 ml vody, čím sa dosiahne konečná koncentrácia 10 mg na 1 ml.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Pokyny na použitie
Túto brožúru noste so sebou na dohodnuté návštevy lekára vášho dieťaťa.

ISENTRESS 100 mg GRANULÁT NA PERORÁLNU SUSPENZIU
raltegravir

Pokyny na použitie
pre bábätká

Uistite sa, že ste si prečítali a že rozumiete týmto pokynom na použitie.

Predtým, ako začnete

Poznámka: Zaistite, aby vám váš lekár ukázal, ako pripraviť a podať ISENTRESS perorálnu suspenziu.

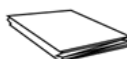
- Predtým, ako začnete, sa uistite, že rozumiete týmto pokynom. Ak si nie ste istý, zavolajte vášmu lekárovi.
- Je veľmi dôležité, aby ste starostlivo odmerali množstvo vody a ISENTRESSU pomocou správnej injekčnej striekačky.
- Predtým ako podáte ISENTRESS vášmu dieťaťu, skontrolujte dátum expirácie. Dátum expirácie je vytlačený na škatuli a na vreckách ISENTRESSU.
- Množstvo ISENTRESSU závisí od veku a hmotnosti vášho dieťaťa, takže sa postupom času bude meniť.
Váš lekár vám pri každej návšteve povie správnu dávku po odvážení vášho dieťaťa.
Uistite sa, že dodržiavate dohodnuté návštevy vášho lekára, aby ste dostali nové informácie o dávkovaní v súvislosti s rastom vášho dieťaťa.
Počas prvého týždňa života vášho dieťaťa budete ISENTRESS podávať jedenkrát denne. Potom ho budete podávať dvakrát denne.
- V tejto brožúre je uvedené ako:
 - Pripraviť ISENTRESS do tekutej formy
 - Odmerať správnu dávku použitím injekčnej striekačky
 - Podať ISENTRESS vášmu dieťaťu
 - Vyčistiť pomôcky

Obsah balenia

- Vonkajšia škatuľa



- Pokyny (táto brožúra)



- Písomná informácia

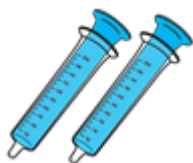
- 2 poháriky na prípravu



- 60 vreciek ISENTRESS granulátu



- 6 injekčných striekačiek



2 **modré** (10 ml)
injekčné striekačky



2 **zelené** (3 ml)
injekčné striekačky



2 **biele** (1 ml)
injekčné striekačky

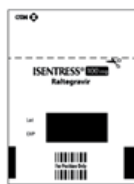
Balenie navyše obsahuje jeden ďalší pohárik a ďalšiu sadu injekčných striekačiek pre prípad straty alebo zničenía. Nepoužívajte akékoľvek zničené poháriky alebo injekčné striekačky.

Krok 1 Príprava

- Uložte vaše dieťa na bezpečné miesto. Na prípravu Isentressu budete potrebovať obidve ruky.
- Umyte si ruky mydlom a vodou.
- Vyberte všetko, čo potrebujete na prípravu 1 dávky a uložte na čistý povrch:



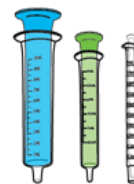
1 pohárik na prípravu
(Viečko otvoríte
potiahnutím
za vyčnievajúcu časť)



1 vrecko Isentress
granulátu



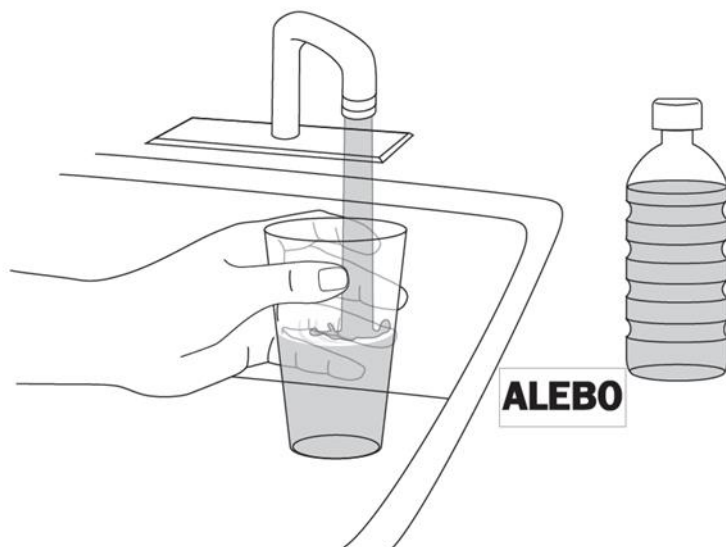
1 čistý
pohár



3 injekčné striekačky
(Majte pripravenú jednu injekčnú
striekačku každej veľkosti, avšak
v závislosti od veľkosti dávky budete
potrebovať iba 1 alebo 2 injekčné
striekačky)

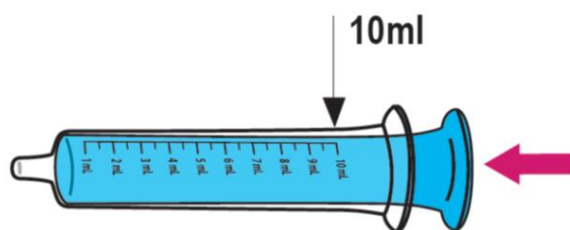
Krok 2 Naplňte pohár vodou

Naplňte čistý pohár pitnou vodou izbovej teploty z kohútika alebo použitím fľaškovej neperlivej vody.



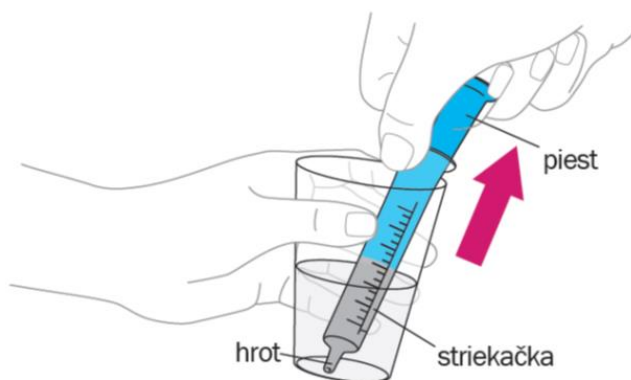
Krok 3. Naplňte modrú injekčnú striekačku vodou

Zatlačte piest **modrej** injekčnej striekačky do striekačky tak ďaleko ako sa len dá.



Vložte hrot injekčnej striekačky do pohára s vodou.

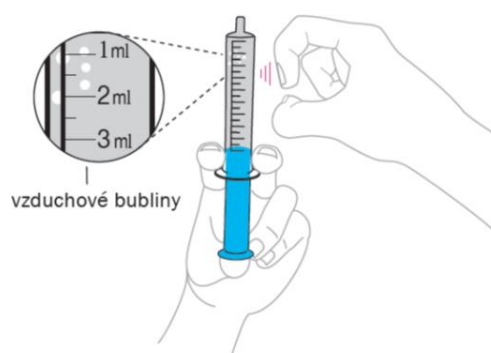
Potiahnite piest naspäť, až kým dosiahnete značku pre 10 ml.

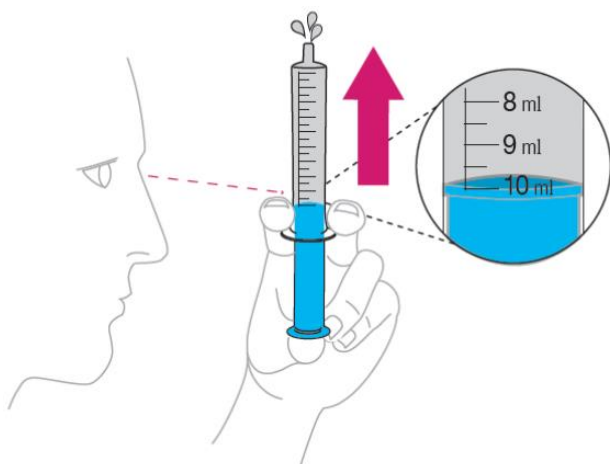


Krok 4 Skontrolujte prítomnosť vzduchových bubliniek

Injekčnú striekačku držte hrotom hore. Poklepte prstom, aby ste odstránili akékoľvek vzduchové bubliny.

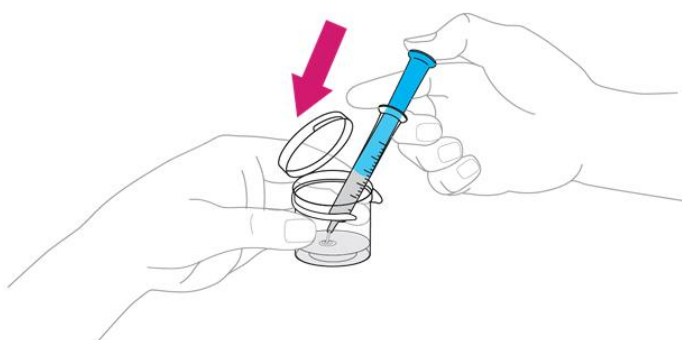
Pomaly zatlačte piest na vytlačenie vzduchu.





Znova skontrolujte množstvo vody v injekčnej striekačke. Ak je to menej ako 10 ml, vložte hrot späť do vody a potiahnite piest naspäť, až kým dosiahnete značku pre 10 ml.

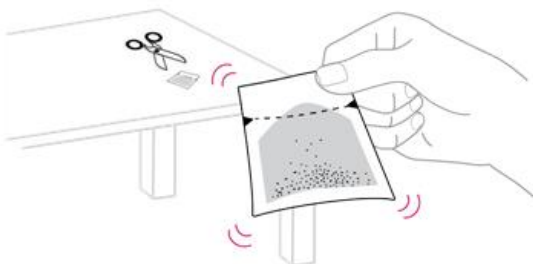
Krok 5 Dajte 10 ml vody do pohárika na prípravu



Krok 6 Pridajte Isentress do pohárika

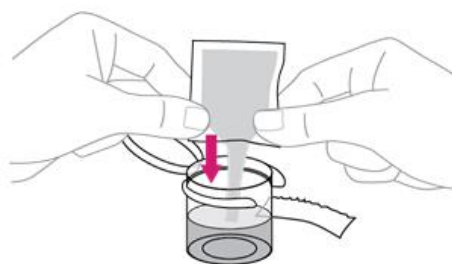
Poznámka pred pridaním Isentressu:

Uistite sa, že ste vy a vaše dieťa pripravení! Isentress použite do 30 minút od prípravy. Po podaní dávky vášmu dieťaťu zahodte akýkoľvek zvyšok Isentressu.



Roztrhnite alebo rozstrihnite vrecko a pridajte celý obsah vrecka do pohárika na prípravu. Uistite sa, že vrecko je úplne prázdne.

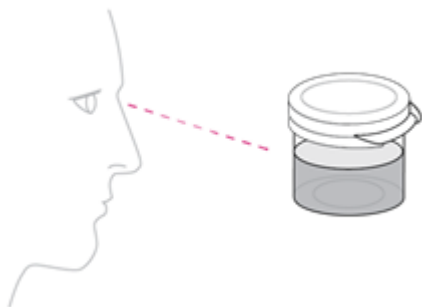
Vezmite si 1 vrecko ISENTRESSU a straste granule do spodnej časti vrecka.



Krok 7 Zmiešajte Isentress s vodou

Zatvorte pohárik na prípravu zacvaknutím viečka. Jemne krúžte pohárikom na prípravu počas 45 sekúnd, aby ste zmiešali granule s vodou. Na odsledovanie 45 sekúnd použite hodinky alebo časovač. Zmesou **NETRASTE**.





Skontrolujte, či sú granule zmiešané.
Ak nie, ešte zakrúžte pohárikom.
Zmes má byť zakalená.

Krok 8 Skontrolujte predpísanú dávku

Použite dávku „v ml“ predpísanú vaším lekárom.

Pamätajte si, že dávka sa môže meniť počas každej návštevy lekára, preto zaistite, aby ste mali všetky informácie aktuálne. Uistite sa, že dodržiavate všetky dohodnuté návštevy lekára, aby vaše dieťa dostalo správnu dávku!

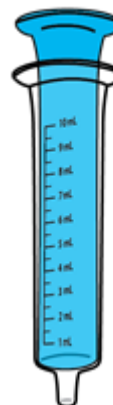
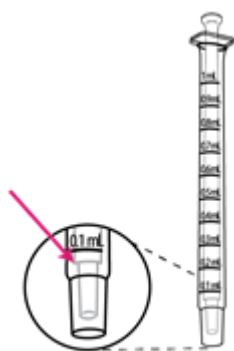
Krok 9 Vyberte injekčnú striekačku, ktorú potrebujete

Vyberte správnu injekčnú striekačku pre vaše dieťa:

BIELA
(1 ml)
na 1 ml alebo menej

ZELENÁ
(3 ml)
na 1,5 ml až 3 ml

MODRÁ
(10 ml)
na 3,5 ml až 10 ml



Túto časť
piestu
posuňte k správnej značke
na injekčnej striekačke

Potom pohľadajte na valci injekčnej striekačky značku pre ml zodpovedajúcu dávke vášho dieťaťa.

Krok 10 Odmerajte Isentress

Zatlačte piest do valca injekčnej striekačky
tak ďaleko ako sa len dá.



Vložte hrot injekčnej striekačky do pohárika s pripraveným Isentressom a zatiahnite piest naspäť.



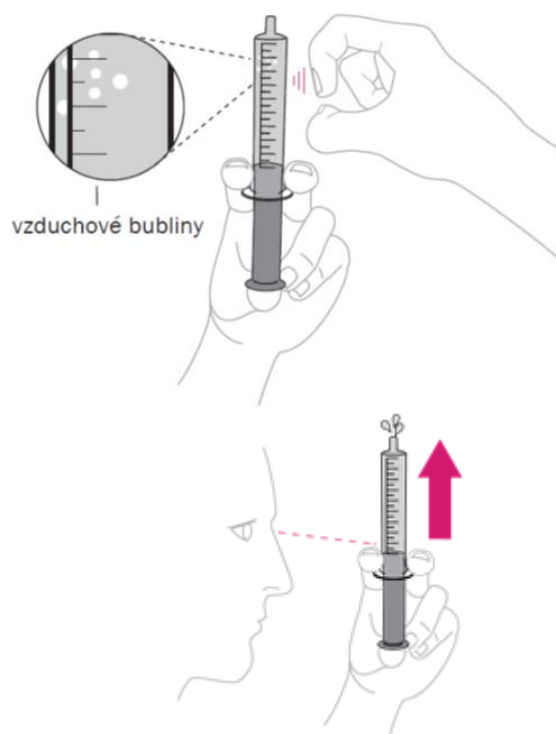
Zastaňte pri čiarkke, ktorá zodpovedá predpísanej dávke vášho dieťaťa.

DÔLEŽITÉ:

- Dávka vášho dieťaťa sa môže líšiť od dávky zobrazenej na tomto obrázku.
- V pohárik na prípravu zvyčajne ostáva trochu zvyšku pripraveného Isentressu.

Krok 11 Skontrolujte prítomnosť vzduchových bublín

Injekčnú striekačku držte hrotom hore. Poklepte prstom, aby ste odstránili akékoľvek vzduchové bubliny.



Pomaly zatlačte piest na vytlačenie vzduchu.

Znova skontrolujte množstvo Isentressu v injekčnej striekačke.

Ak je to menej ako je predpísaná dávka, vložte hrot späť do pohárika s pripraveným Isentressom a piest potiahnite naspäť, až kým dosiahnete značku pre správnu dávku.



Krok 12 Podajte Isentress vášmu bábätku

Umiestnite hrot injekčnej striekačky do úst vášho dieťaťa tak, aby sa dotýkalo pravého alebo ľavého líca.

Pomaly zatlačte piest, aby ste podali pripravený Isentress. Ak vaše dieťa odmieta, vyberte hrot injekčnej striekačky z úst a skúste to znova. Je dôležité, aby Vaše dieťa užilo celú predpísanú dávku (malý zvyšok v hrote injekčnej striekačky je v poriadku).

DÔLEŽITÉ: Ak vaše dieťa neužije celú predpísanú dávku alebo určitú časť vyplúje, zavolajte vášmu lekárovi ako postupovať.

Krok 13. Vyčistenie pomôcok

Zvyšné množstvo pripraveného Isentressu vyhod'te do odpadkového koša. **Nevylievajte to do umývadla.**

Vytiahnite piesty všetkých použitých injekčných striekačiek.

Umyte injekčné striekačky, piesty a poháriky na prípravu ručne teplou vodou a saponátom. Neumývajte v umývačke.

Opláchnite vodou a nechajte uschnúť na vzduchu. Všetko uložte na čisté, suché miesto.

Ako mám Isentress uchovávať?

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Vrecká Isentressu neotvárajte, kým nie ste pripravený na prípravu dávky.



Uistite sa, že dodržiavate dohodnuté návštevy vášho lekára, aby ste vždy vedeli, koľko Isentressu máte podať.