

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 400 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg ралтегравир (raltegravir) (като калиева сол).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 26,06 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощни вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розова, елипсовидна таблетка, маркирана с „227“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ISENTRESS е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечението на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1) (вж. точки 4.2, 4.4, 5.1 и 5.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

ISENTRESS трябва да се използва в комбинация с други активни антиретровирусни терапии (АРТ) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Възрастни

Препоръчителната доза е 400 mg (една таблетка) два пъти дневно.

Педиатрична популация

Препоръчителната доза при педиатрични пациенти с телесно тегло поне 25 kg е 400 mg (една таблетка) два пъти дневно. При невъзможност да се поглъщат таблетки трябва да се обмисли прием на таблетки за дъвчене.

Налични допълнителни лекарствени форми и количества на активното вещество:

ISENTRESS се предлага също под формата на таблетки за дъвчене и под формата на гранули за перорална суспензия. За допълнителна информация относно дозирането, моля вижте КХП на таблетките за дъвчене и гранулите за перорална суспензия.

Безопасността и ефикасността на ралтегравир при недоносени новородени (<37-ма гестационна седмица) и новородени с ниско тегло при раждане (<2 000 g) не са установени. Няма налични данни при тази популация и не могат да бъдат направени препоръки за дозирането.

Максималната доза на таблетките за дъвчене е 300 mg два пъти дневно. Нито таблетките за дъвчене, нито гранулите за перорална суспензия трябва да бъдат заменени с таблетките от 400 mg или таблетките от 600 mg (вж. точка 5.2), тъй като лекарствените форми имат различни

фармакокинетични профили. Таблетките за дъвчене и гранулите за перорална суспензия не са проучвани при инфектирани с HIV юноши (12 до 18 години) или възрастни.

ISENTRESS се предлага също и под формата на таблетки от 600 mg за употреба при възрастни и педиатрични пациенти (с телесно тегло поне 40 kg), приемани като 1 200 mg веднъж дневно (две таблетки от 600 mg) за нелекувани пациенти или пациенти с потисната вирусна репликация с първоначална схема на лечение ISENTRESS 400 mg два пъти дневно. Таблетките от 400 mg не трябва да се използват за приложение на доза от 1 200 mg веднъж дневно. За допълнителна информация относно прилагането на таблетките от 600 mg, прочетете кратката характеристика на продукта.

Старческа възраст

Има ограничена информация относно употребата на ралтегравир при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Ето защо в тази популация ISENTRESS трябва да се използва с повишено внимание.

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко до средно чернодробно увреждане. Безопасността и ефикасността на ралтегравир не са установени при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения. Следователно ISENTRESS трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Перорално приложение

ISENTRESS 400 mg таблетки могат да се прилагат със или без храна.

Таблетките не трябва да се дъвчат, разтрошават или разделят, поради очаквани промени във фармакокинетичния профил.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Пациентите трябва да бъдат осведомени, че настоящата антиретровирусна терапия не води до излекуване от HIV и няма доказан ефект относно предотвратяването на риска от предаване на HIV на други индивиди по кръвен път.

Ралтегравир има относително ниска генетична бариера по отношение на резистентност. Поради това, когато е възможно, ралтегравир трябва да се прилага с две други активни АРТ, за да се намали до минимум възможността за вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (вж. точка 5.1).

При нелекувани пациенти, данните от клинични изпитвания относно използването на ралтегравир са ограничени до прилагането на комбинация с два нуклеотидни инхибитора на обратната транскриптаза (НИОТ) (емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат).

Депресия

Съобщава се депресия, включително суицидна идеация и суицидно поведение, особено при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване. Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване.

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на ралтегравир не са установени при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения. Следователно ралтегравир трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с предходна чернодробна дисфункция, включително хроничен хепатит, имат повишена честота на нарушенията на чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани в съответствие със стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

При пациенти с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия съществува повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции.

Остеонекроза

Въпреки, че етиологията се счита за мултифакторна (включително употреба на кортикостероиди, употреба на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), докладвани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат болки в ставите, скованост в ставите или затруднено движение.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, при започването на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Релевантни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (известна преди като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат преценявани и когато е необходимо да се назначи лечение.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, съобщаваното време до настъпването варира и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Антиациди

Едновременното приложение на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий води до понижаване на плазмените нива на ралтегравир. Едновременното приложение на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Рифампицин

Трябва да се внимава, когато ралтегравир се приема едновременно със силни индуктори на уридин дифосфат глюкуронозилтрансферазата (UGT) 1A1 (напр. рифампицин). Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир; въздействието върху ефикасността на ралтегравир е неизвестно. Ако все пак едновременното приложение с рифампицин е неизбежно, при възрастни трябва да се обсъди удвояване на дозата ралтегравир. Липсват данни, въз основа на които да се направят препоръки за едновременното приложение на ралтегравир с рифампицин при пациенти на възраст под 18 години (вж. точка 4.5).

Миопатия и рабдомиолиза

Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза. Да се използва с внимание при пациенти с анамнеза за миопатия или рабдомиолиза или с настоящи предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези състояния (вж. точка 4.8).

Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

Има съобщения за тежки, потенциално животозастрашаващи и фатални кожни реакции при пациенти, приемащи ралтегравир, в повечето случаи едновременно с други лекарствени продукти, свързани с такива реакции. Те включват случаите на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Реакции на свръхчувствителност също се съобщават и се характеризират с обрив, конституционални находки и понякога органна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност. Веднага прекратете приема на ралтегравир и други подозирани средства, ако се развият признаци или симптоми на тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (включващи, но не ограничаващи се до тежък обрив или обрив придружен от треска, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, хепатит, еозинофилия, ангиоедем). Клиничното състояние, включително чернодробните аминотрансферази, трябва да бъдат проследявани и да се започне подходяща терапия. Отлагане на спирането на лечението с ралтегравир или други подозирани средства след началото на тежкия обрив може да доведе до животозастрашаваща реакция.

Обрив

Обрив се среща по-често при пациенти, провеждали лечение със схеми, съдържащи ралтегравир и дарунавир, в сравнение с пациенти, получаващи ралтегравир без дарунавир или дарунавир без ралтегравир (вж. точка 4.8).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания показват, че ралтегравир не е субстрат на цитохром P450 (CYP) ензимите, не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A, не инхибира UDP глюкуронозил-трансферазите (UGTs) 1A1 и 2B7, не индуцира CYP3A4 и не потиска Р-гликопротеин-медирания транспорт. Въз основа на тези данни, не се очаква

ралтегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или Р-гликопротеина.

Според *in vitro* и *in vivo* проучвания, ралтегравир се елиминира основно чрез метаболитния път на UGT1A1-медирано глюкурониране.

Наблюдавани са значителни интер- и интраиндивидуални колебания във фармакокинетиката на ралтегравир.

Ефект на ралтегравир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

В проучвания за взаимодействия, ралтегравир не е имал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на етравирин, маравирук, тенофовир дизопроксил фумарат, хормонални контрацептиви, метадон, мидазолам или боцепревир.

При някои проучвания, едновременното приложение на ралтегравир с дарунавир е довело до леко понижаване на плазмените концентрации на дарунавир; механизмът на този ефект не е известен. Въпреки това, ефектът на ралтегравир върху плазмените концентрации на дарунавир не изглежда да е клинично значим.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ралтегравир

Като се има предвид, че ралтегравир се метаболизира предимно чрез UGT1A1, то трябва да се внимава, когато ралтегравир се прилага едновременно със силни индуктори на UGT1A1 (напр. рифампицин). Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир; въздействието върху ефикасността на ралтегравир е неизвестно. Ако все пак едновременното приложение с рифампицин е неизбежно, при възрастни трябва да се обсъди удвояване на дозата ралтегравир. Липсват данни, въз основа на които да се направят препоръки за едновременното приложение на ралтегравир с рифампицин при пациенти на възраст под 18 години (вж. точка 4.4).

Влиянието на други силни индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими, като фенитоин и фенобарбитал, върху UGT1A1 е неизвестно. По-слаби индуктори (напр. ефавиренц, невирапин, етравирин, рифабутин, глюкокортикоиди, жълт кантарион, пиоглитазон) могат да бъдат използвани с препоръчителната доза ралтегравир.

Едновременното прилагане на ралтегравир с лекарствени продукти, за които е известно, че са мощни инхибитори на UGT1A1 (напр. атазанавир) може да повиши плазмените нива на ралтегравир. По-слабите UGT1A1 инхибитори (напр. индинавир, саквинавир) могат също да повишат плазмените нива на ралтегравир, но в по-малка степен в сравнение с атазанавир. Освен това, тенофовир дизопроксил фумарат може да увеличи плазмените нива на ралтегравир, но механизмът на този ефект не е известен (вж. Таблица 1). По данни от клиничните изпитвания, голяма част от пациентите приемат по оптимизираната основна схема атазанавир и/или тенофовир дизопроксил фумарат, двете средства, които водят до повишение на плазмените нива на ралтегравир. Профилът на безопасност, наблюдаван при пациентите, които използват атазанавир и/или тенофовир дизопроксил фумарат, е като цяло подобен на профила на безопасност при пациенти, които не са използвали тези средства. Следователно не се е налагала корекция на дозата.

Едновременното прилагане на ралтегравир с антиациди, съдържащи двувалентни метални катиони, може да понижи абсорбцията на ралтегравир чрез хелатиране, водещо до понижаване на плазмените нива на ралтегравир. Приемът на антицид, съдържащ алуминий и магнезий в рамките на 6 часа след прилагането на ралтегравир значимо понижава плазмените нива на ралтегравир. Следователно едновременното приложение на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий не се препоръчва. Едновременното приложение на ралтегравир с антицид, съдържащ калциев карбонат, понижава плазмените нива на ралтегравир, обаче това взаимодействие не се смята за клинично значимо. Следователно не се налага корекция на дозата при едновременно приложение на ралтегравир с антицид, съдържащ калциев карбонат.

Едновременното прилагане на ралтегравир с други средства, които повишават рН на стомаха (напр. омепразол и фамотидин) може да увеличи скоростта на абсорбция на ралтегравир и да доведе до повишени плазмени нива на ралтегравир (вж. Таблица 1). Профилът на безопасност в подгрупата с пациенти във фаза III изпитвания, приемащи инхибитори на протонната помпа или H2 антагонисти, е сравним с този при пациенти, не приемащи тези антиацитиди. Следователно не се налага корекция на дозата при употребата на инхибитори на протонната помпа или H2 антагонисти.

Всички проучвания за взаимодействия са проведени при възрастни.

Таблица 1
Данни за фармакокинетични взаимодействия

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
<i>Протеазни инхибитори (ПИ)</i>		
атазанавир/ритонавир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 41 % ралтегравир C _{12hr} ↑ 77 % ралтегравир C _{max} ↑ 24 % (инхибиране на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир.
типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 24 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 55 % ралтегравир C _{max} ↓ 18 % (индукция на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир.
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)</i>		
ефавиренц (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 36 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 21 % ралтегравир C _{max} ↓ 36 % (индукция на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир.
етравирин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 10 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 34 % ралтегравир C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 индукция) етравирин AUC ↑ 10 % етравирин C _{12hr} ↑ 17 % етравирин C _{max} ↑ 4 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или етравирин.
<i>Нуклеозидни/тидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
тенофовир дизопроксил фумарат (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 49 % ралтегравир C _{12hr} ↑ 3 % ралтегравир C _{max} ↑ 64 % (механизма на взаимодействието не е известен) тенофовир AUC ↓ 10 % тенофовир C _{24hr} ↓ 13 % тенофовир C _{max} ↓ 23 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или тенофовир дизопроксил фумарат.

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
<i>CCR5 инхибитори</i>		
маравирок (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 37 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 28 % ралтегравир C _{max} ↓ 33 % (неизвестен механизъм на взаимодействие) маравирок AUC ↓ 14 % маравирок C _{12hr} ↓ 10 % маравирок C _{max} ↓ 21 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или маравирок.
HCV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА		
<i>NS3/4A протеазни инхибитори (ПИ)</i>		
боцепревир (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↑ 4 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 25 % ралтегравир C _{max} ↑ 11 % (неизвестен механизъм на взаимодействие)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или боцепревир.
АНТИМИКРОБНИ		
<i>Антимикобактериални</i>		
рифампицин (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 40 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 61 % ралтегравир C _{max} ↓ 38 % (индукция на UGT1A1)	Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир. Ако едновременното приложение с рифампицин не може да се избегне, може да се обмисли удвояване на дозата на ралтегравир (вж. точка 4.4).
СЕДАТИВНИ		
мидазолам (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	мидазолам AUC ↓ 8 % мидазолам C _{max} ↑ 3 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или мидазолам. Тези резултати показват, че ралтегравир не е индуктор или инхибитор на CYP3A4 и следователно не се очаква ралтегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4.

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
АНТИАЦИДИ, СЪДЪРЖАЩИ МЕТАЛНИ КАТИОНИ		
антиацид, съдържащ алуминиев и магнезиев хидроксид (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 49 % ралтегравир C_{12 hr} ↓ 63 % ралтегравир C_{max} ↓ 44 % <u>2 часа преди приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 51 % ралтегравир C_{12 hr} ↓ 56 % ралтегравир C_{max} ↓ 51 % <u>2 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 30 % ралтегравир C_{12 hr} ↓ 57 % ралтегравир C_{max} ↓ 24 % <u>6 часа преди приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 13 % ралтегравир C_{12 hr} ↓ 50 % ралтегравир C_{max} ↓ 10 % <u>6 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 11 % ралтегравир C_{12 hr} ↓ 49 % ралтегравир C_{max} ↓ 10 % (хелатиране на метални катиони)	Антиациди, съдържащи алуминий и магнезий понижават плазмените нива на ралтегравир. Не се препоръчва едновременното приложение на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий.
антиацид, съдържащ калциев карбонат (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 55 % ралтегравир C_{12 hr} ↓ 32 % ралтегравир C_{max} ↓ 52 % (хелатиране на метални катиони)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир.
Други МЕТАЛНИ КАТИОНИ		
Железни соли	Очаквано: Ралтегравир AUC ↓ (хелатиране на метални катиони)	Прилагани едновременно се очаква железните соли да понижат плазмените нива на ралтегравир; приемането на железни соли поне два часа след прилагането на ралтегравир може да позволи този ефект да се ограничи.
H2 БЛОКЕРИ И ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
омепразол (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 37 % ралтегравир C_{12 hr} ↑ 24 % ралтегравир C_{max} ↑ 51 % (повишена разтворимост)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир.
фамотидин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 44 % ралтегравир C_{12 hr} ↑ 6 % ралтегравир C_{max} ↑ 60 % (повишена разтворимост)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир.

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинил Естрадиол Норелгестромин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	Етинил Естрадиол AUC↓ 2 % Етинил Естрадиол C _{max} ↑ 6 % Норелгестромин AUC ↑ 14 % Норелгестромин C _{max} ↑ 29 %	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир или хормоналния контрацептив (на базата на естроген и/или прогестерон)
ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ		
метадон (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	метадон AUC ↔ метадон C _{max} ↔	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир или метадон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни за бременни жени (за изхода на повече от 1 000 проспективно проследени случая на бременност) с експозиция на ралтегравир 400 mg два пъти дневно през първия триместър не показват малформативна токсичност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1000 проспективно проследени случая на бременност) с експозиция на ралтегравир 400 mg два пъти дневно през втория и/или третия триместър не показват повишен риск от фетална/неонатална токсичност.

Ралтегравир 400 mg два пъти дневно може да се прилага по време на бременност, ако е клинично необходимо.

Регистър на бременни, на които е приложено антиретровирусно средство

За проследяване на последствията при майката и фетуса при пациентки, на които неумишлено е прилаган ралтегравир по време на бременност, е създаден Регистър на бременни, на които е приложено антиретровирусно средство. Към лекарите е отправена молба да регистрират пациентките в този регистър.

По правило, при вземане на решение да се прилагат антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни и съответно да се намали риска от вертикално предаване на HIV на новороденото, трябва да се вземат предвид данните от проучвания при животни, както и клиничния опит при бременни жени, за да се определи безопасността за фетуса.

Кърмене

Ралтегравир/метаболитите се екскретират в кърмата до степен, при която има вероятност за поява на ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на ралтегравир/метаболитите в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

При мъжки и женски плъхове при дози до 600 mg/kg/ден, водещи до експозиция 3 пъти над експозицията при препоръчителната доза при хора, не са наблюдавани ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съобщени са случаи на замайване при някои пациенти при прилагане на лечебни схеми, съдържащи ралтегравир. Замайването може да повлияе способността на някои пациенти да шофират и работят с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При рандомизирани клинични изпитвания ралтегравир 400 mg два пъти дневно е приложен в комбинация с фиксирани или с оптимизирани основни схеми, за лечение на нелекувани (N=547) и на лекувани възрастни (N=462), за период до 96 седмици. Допълнително 531 нелекувани възрастни са получавали ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат за период до 96 седмици. Вижте точка 5.1.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение са главоболие, гадене и болки в корема. Най-често съобщаваната сериозна нежелана реакция е синдром на имунна реконституция и обрив. Честотата на преустановяване на лечението с ралтегравир поради нежелани реакции е 5 % или по-малка при клинични изпитвания.

По време на постмаркетинговата употреба на ралтегравир 400 mg два пъти дневно се съобщава за рабдомиолиза като нечеста сериозна нежелана реакция.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, счетени от изследователите за причинно-свързани с ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ), както и нежеланите реакции установени по време на постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системо-органната класификация. Според честотата си, нежеланите лекарствени реакции се определят като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Инфекции и инфестации	нечести	генитален херпес, фоликулит, гастроентерит, херпес симплекс, херпес вирусна инфекция, херпес зостер, грип, абсцес на лимфен възел, молускум контагиозум, назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	нечести	кожен папилом
Нарушения на кръвта и лимфната система	нечести	анемия, желязодефицитна анемия, болезнени лимфни възли, лимфаденопатия, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	нечести	синдром на имунна реконституция, лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	чести	понижен апетит

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
	нечести	кахексия, захарен диабет, дислипидемия, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиперлипидемия, хиперфагия, повишен апетит, полидипсия, нарушение на телесните мазнини
Психични нарушения	чести	абнормни сънища, безсъние, кошмари, необичайно поведение, депресия
	нечести	психично нарушение, опит за самоубийство, тревожност, състояние на обърканост, потиснато настроение, голяма депресия, среднощно събуждане с трудно последващо заспиване, променено настроение, пристъп на паника, нарушен сън, суицидна идеация, суицидно поведение (особено при пациенти с данни за минали психични заболявания)
Нарушения на нервната система	чести	замайване, главоболие, психомоторна хиперактивност
	нечести	амнезия, синдром на карпален тунел, нарушена познавателна способност, нарушение на вниманието, постурално замайване, дисгеузия, хиперсомния, хипоестезия, летаргия, увредена памет, мигрена, периферна невропатия, парестезия, сънливост, тензионно главоболие, тремор, лошо качество на съня
Нарушения на очите	нечести	нарушение на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	чести	вертиго
	нечести	шум в ушите
Сърдечни нарушения	нечести	палпитации, синусова брадикардия, камерни екстрасистоли
Съдови нарушения	нечести	горещи вълни, хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	нечести	дисфония, епистаксис, назална конгестия

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Стомашно-чревни нарушения	чести нечести	раздуване на корема, коремна болка, диария, флатуленция, гадене, повръщане, диспепсия гастрит, коремен дискомфорт, болка в горната коремна област, коремна болезненост, аноректален дискомфорт, запек, сухота в устата, дискомфорт в епигастриума, ерозивен дуоденит, оригване, гастроезофагеална рефлуксна болест, гингивит, глосит, одинофагия, остър панкреатит, пептична язва, ректален кръвоизлив
Хепатобилиарни нарушения	нечести	хепатит, чернодробна стеатоза, алкохолен хепатит, чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести нечести	обрив акне, алопеция, акнеiformен дерматит, суха кожа, еритема, лицева атрофия, хиперхидроза, липоатрофия, придобита липодистрофия, липохипертрофия, нощни изпотявания, прурито, сърбеж, генерализиран сърбеж, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, обрив със сърбеж, кожна лезия, уртикария, ксеродерма, синдром на Stevens-Johnson, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	нечести	артралгия, артрит, болка в гърба, болка в хълбока, костно-мускулна болка, миалгия, болка в шията, остеопения, болка в крайниците, тендонит, рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	нечести	бъбречна недостатъчност, нефрит, нефролитиаза, никтурия, бъбречна киста, бъбречно увреждане, тубулоинтерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия, менопаузни симптоми

Системо-органична класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести нечести	астения, умора, пирексия дискомфорт в гърдите, втрисане, оток на лицето, увеличение на мастната тъкан, усещане за нервност, общо неразположение, субмандибуларно образуване, периферен оток, болка
Изследвания	чести нечести	повишена аланин аминотрансфераза, атипични лимфоцити, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени триглицериди в кръвта, повишена липаза, повишена панкреатична амилаза в кръвта намален абсолютен брой на неутрофилите, повишена алкална фосфатаза, намален албумин в кръвта, повишена кръвна амилаза, повишен кръвен билирубин, повишен холестерол в кръвта, повишен креатинин в кръвта, повишена кръвна захар, повишен уреен азот в кръвта, повишена креатининфосфокиназа, повишена кръвна захар на гладно, захар в урината, повишени липопротеини с висока плътност, повишено международно нормализирано съотношение, повишени липопротеини с ниска плътност, намален брой тромбоцити, еритроцити в урината, повишена обиколка на талията, повишено тегло, намален брой бели кръвни клетки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	нечести	инцидентно предозиране

Описание на избрани нежелани реакции

Съобщени са злокачествени заболявания при вече лекувани и нелекувани пациенти, които са започнали лечение с ралтегравир заедно с други антиретровирусни средства. Видовете и честотата на отделните злокачествени заболявания са такива, каквито се очакват при популация с висока степен на имуноен дефицит. Рискът от развитие на злокачествени заболявания в тези проучвания е сходен в групите на ралтегравир и в групите, получавали сравнителни продукти.

При пациенти, лекувани с ралтегравир, са наблюдавани отклонения в лабораторните резултати на креатинин киназата от степен 2-4. Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза. Да се използва с повишено внимание при пациенти, които са имали миопатия или рабдомиолиза в миналото или имат някакви предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези състояния (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване и/или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата не е известна (вж. точка 4.4).

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, съобщаваното време до настъпването варира и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

За всяка от следните клинични нежелани реакции има поне един сериозен случай: генитален херпес, анемия, синдром на имунна реконституция, депресия, психично нарушение, опит за самоубийство, гастрит, хепатит, бъбречна недостатъчност, инцидентно предозиране.

В клинични проучвания на провеждали лечение пациенти, обрив, независимо от причината, се наблюдава по-често при схемите, съдържащи ралтегравир и дарунавир, в сравнение с тези, съдържащи ралтегравир без дарунавир или дарунавир без ралтегравир. С подобна честота се появява обрив, считан от изследователя за свързан с лекарството. Коририраната спрямо експозицията честота на обрива (всички причинители) е съответно 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а за обрив свързан с лекарството е съответно 2,4, 1,1 и 2,3 на 100 ПГ. Наблюдаваните в клинични проучвания обриви са леки до умерени по тежест и не са свързани с прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Пациенти, коинфектирани с хепатит В и/или с хепатит С вирус

При клинични изпитвания 79 пациенти коинфектирани с хепатит В, 84 коинфектирани с хепатит С и 8 пациенти коинфектирани с хепатит В и С са лекувани с ралтегравир в комбинация с други средства за HIV-1. Като цяло, профилът на безопасност на ралтегравир при пациенти с хепатит В и/или хепатит С коинфекция е подобен на този при пациенти без коинфекция с хепатит В и/или хепатит С, макар че честотата на отклоненията в АСАТ и АЛАТ понякога е по-висока в подгрупата на коинфектираните с хепатит В и/или хепатит С вирус.

На 96-та седмица, при вече лекувани пациенти отклонения в лабораторните показатели от степен 2 или по-висока, които представляват влошаване на степента спрямо изходните нива на АСАТ, АЛАТ или общ билирубин, възникват съответно при 29 %, 34 % и 13 % от коинфектираните пациенти, лекувани с ралтегравир, в сравнение с 11 %, 10 % и 9 % от всички останали лекувани с ралтегравир пациенти. На 240-та седмица, при нелекувани пациенти отклонения в лабораторните показатели от степен 2 или по-висока, които представляват влошаване на степента спрямо изходните нива на АСАТ, АЛАТ или общ билирубин, възникват съответно при 22 %, 44 % и 17 % от коинфектираните пациенти, лекувани с ралтегравир, в сравнение с 13 %, 13 % и 5 % от всички останали, лекувани с ралтегравир пациенти.

Педиатрична популация

Деца и юноши на възраст от 2 до 18 години

В изпитването IMPAART P1066 ралтегравир е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 126 деца и юноши на възраст 2 до 18 години, инфектирани с HIV-1 и лекувани преди това с антиретровирусни средства (вж. точки 5.1 и 5.2). 96 от 126-те пациенти са получавали ралтегравир в препоръчителната доза.

При тези 96 деца и юноши честотата, типът и тежестта на свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции до 48-та седмица, са сравними с наблюдаваните при възрастни.

Един пациент е развил свързани с лекарствения продукт нежелани реакции от степен 3 – психомоторна хиперактивност, необичайно поведение и инсомния; един пациент е развил свързан с лекарствения продукт сериозен алергичен обрив от 2-ра степен.

Един пациент е развил свързани с лекарствения продукт лабораторни отклонения на АСАТ от степен 4 и на АЛАТ от степен 3, оценени като сериозни.

Кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до 2 години

В изпитването IMPAАСТ P1066 ралтегравир е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 26 кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до 2 години, инфектирани с HIV-1 (вж. точки 5.1 и 5.2).

При тези 26 кърмачета и малки деца честотата, типът и тежестта на свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции до 48-та седмица са сравними с наблюдаваните при възрастни.

Един пациент е развил свързан с лекарствения продукт сериозен алергичен обрив от 3-та степен, което е довело до прекратяване на лечението.

Новородени с експозиция на HIV-1

Подходящи за включване в изпитването IMPAАСТ P1110 (вж. точка 5.2) са кърмачета в поне 37-ма гестационна седмица и с телесно тегло поне 2 kg. Шестнадесет (16) новородени са получили 2 дози Isentress през първите 2 седмици от живота си и 26 новородени са получили дневни дози в продължение на 6 седмици, като всички са проследявани за период от 24 седмици. Няма клинично свързани с лекарствения продукт нежелани реакции, а има три свързани с лекарствения продукт нежелани отклонения при лабораторните показатели (една преходна неутропения от степен 4 при участник, получаващ профилактика със зидовудин, за предпазване от предаване на HIV от майка на дете и две на повишен билирубин (всяко едно, степен 1 и степен 2) не са счетени за сериозни и не са изисквали специфична терапия).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специална информация за лечение при предозиране на ралтегравир.

При предозиране е добре да се предприемат стандартните поддържащи мерки, като изчистване на неабсорбирания материал от стомашно-чревния тракт, клинично проследяване (включително електрокардиограма) и при нужда - назначаване на поддържащо лечение. Трябва да се има предвид, че в клиничната практика ралтегравир се използва под формата на калиева сол. Не е известно до каква степен ралтегравир подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, интегразни инхибитори, АТС код: J05AJ01.

Механизъм на действие

Ралтегравир е интегразен инхибитор, активен срещу човешки имунодефицитен вирус (HIV-1). Ралтегравир потиска каталитичната активност на интегразата, HIV-кодиран ензим, необходим за вирусната репликация. Потискането на интегразата предотвратява ковалентното включване, или интегриране, на HIV генома в генома на клетката-гостоприемник. HIV геномите, които не

могат да се интегрират, не могат да насочват продукцията на нови инфекциозни вирусни частици, така че, потискайки интеграцията, се пречи на развитието на вирусната инфекция.

Антивирусна активност *in vitro*

Ралтегравир в концентрация 31 ± 20 nM води до 95 % потискане (IC_{95}) на HIV-1 репликацията (отнася се за нетретирана, инфектирана с вирус култура) в култури от човешки Т-лимфоидни клетки, инфектирани с адаптирания към клетъчна линия HIV-1 вариант H9IIIB. Освен това, ралтегравир инхибира вирусната репликация в култури от митоген-активирани човешки мононуклеари от периферна кръв, инфектирани с различни, предимно клинични изолати на HIV-1, в това число изолати от 5 не-В подвида и изолати, резистентни на инхибитори на обратната транскриптаза и протеазни инхибитори. При едноциклов инфекционен метод ралтегравир потиска инфектирането на 23 HIV изолати, представляващи 5 не-В подвида и 5 циркулиращи рекомбинантни форми с IC_{50} стойности в диапазона от 5 до 12 nM.

Резистентност

Повечето вируси, изолирани от пациенти, третирани неуспешно с ралтегравир, имат високи нива на резистентност към ралтегравир, в резултат от възникването на две или повече интегразни мутации. Повечето имат ключова мутация в аминокиселина 155 (N155 е променена на H), аминокиселина 148 (Q148 е променена на H, K или R) или аминокиселина 143 (Y143 е променена на H, C или R), заедно с една или повече допълнителни интегразни мутации (напр., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Ключовите мутации намаляват вирусната възприемчивост към ралтегравир, а добавянето на други мутации води до допълнително намаляване на вирусната възприемчивост. Факторите, които намаляват вероятността за развитие на резистентност, включват по-ниски изходни стойности на вирусно натоварване и употребата на други антиретровирусни средства. Мутациите водещи до резистентност към ралтегравир обикновено водят и до резистентност към интегразния инхибитор елвитегравир. Мутациите в аминокиселина 143 водят до по-висока резистентност към ралтегравир в сравнение с елвитегравир, а E92Q мутацията води до по-висока резистентност към елвитегравир в сравнение с ралтегравир. Вирусите, носители на мутация в аминокиселина 148, заедно с една или повече други мутации, водещи до резистентност към ралтегравир, може също да имат клинично значима резистентност към долутегравир.

Клиничен опит

Данните за ефикасност на ралтегравир се базират на анализи на 96-седмични данни от две рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания (BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2, протоколи 018 и 019) при провеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV възрастни пациенти, и анализ на 240-седмични данни от рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване, (STARTMRK, протокол 021) при непровеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти.

Ефикасност

Провеждали лечение възрастни пациенти

BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 (многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания) оценяват безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно срещу плацебо в комбинация с оптимизирана основна терапия (OOT), при инфектирани с HIV пациенти на възраст 16 и повече години с документирана резистентност към поне едно лекарство от всеки от 3-те класа (НИОТ, ННИОТ, ПИ) антиретровирусни продукти. Преди рандомизиране, OOT се избират от изследователя въз основа на предходната терапевтична анамнеза на пациента и изходно изследване за генотипна и фенотипна вирусна резистентност.

Демографските данни за пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики са сравними между групите, получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно и плацебо.

Пациентите са имали предходна експозиция към брой антиретровирусни продукти с медиана 12 за брой години с медиана 10. При ООТ са използвани антиретровирусни терапии (АРТ) с медиана 4.

Резултати от 48-седмичен и 96-седмичен анализ

Резултатите от сборните проучвания BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 (седмица 48 и седмица 96) при пациенти, лекувани с препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно, са представени на Таблица 2.

Таблица 2
Резултати за ефикасност на седмица 48 и седмица 96

BENCHMRK 1 и 2 сборни Параметър	48 седмици		96 седмици	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)
Процент HIV РНК < 400 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Характеристика на изходно ниво [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 копия/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 и	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Оценка на чувствителността (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 и повече	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Процент HIV РНК < 50 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Характеристика на изходно ниво [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 копия/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 и	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Оценка на чувствителността (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 и повече	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Средна промяна на CD4 клетките (95 % CI), клетки/mm³				
Всички пациенти [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Характеристика на изходно ниво [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 копия/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 и	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)

BENCHMRK 1 и 2 сборни Параметър	48 седмици		96 седмици	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)
Оценка на чувствителността (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 и повече	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват предварително, след това се третира като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95 % доверителен интервал (CI).

‡ При анализ по прогностични фактори, пациентите с вирусологичен неуспех се анализират като част от пациентите с < 400 и 50 копия/ml в края на лечението. За средната промяна в броя на CD4 при пациенти с вирусологичен неуспех в анализа е взета предвид изходната стойност.

§ Оценката на генотипната чувствителност (GSS) се определя като общи перорални АРТ при оптимизирана основна терапия (ООТ), към които вирусен изолат от пациента показва генотипна чувствителност, според изследвания за генотипна резистентност. Използване на енфувиртид за ООТ при нелекувани предварително с енфувиртид пациенти се брой за едно лекарство при ООТ. Също така, използването на дарунавир за ООТ при нелекувани предварително с дарунавир пациенти се брой за едно лекарство при ООТ.

С ралтегравир се постига вирусологичен отговор (при използване на подхода незавършен = неуспешен) от HIV РНК < 50 копия/ml при 61,7 % от пациентите на седмица 16 и 62,1 % на седмица 48 и 57,0 % на седмица 96. Някои пациенти развиват вирусологичен ребаунд между 16-та и 96-та седмица. Факторите, свързани с неуспех включват висок вирусен товар на изходно ниво и ООТ, която не включва нито едно мощно активно средство.

Преминаване на ралтегравир

Проучванията SWITCHMRK 1 & 2 (Протоколи 032 и 033) оценяват инфектирани с HIV пациенти, получаващи потискащо (скрининг HIV РНК < 50 копия/ml; стабилна схема > 3 месеца) лечение с лопинавир 200 mg (+) ритонавир 50 mg 2 таблетки два пъти дневно плюс не по-малко от 2 нуклеозидни инхибитора на обратна транскриптаза и рандомизирани в отношение 1:1 за продължаване на лопинавир (+) ритонавир 2 таблетки два пъти дневно (съответно n=174 и n=178) или заместване на лопинавир (+) ритонавир с ралтегравир 400 mg два пъти дневно (съответно n=174 и n=176). Пациенти с предхождаща анамнеза за неуспешно вирусологично лечение не са изключени и броят на предходните антиретровирусни лечения не е ограничен.

Тези проучвания са прекратени след първичния анализ на ефикасността в седмица 24, тъй като те не успяват да демонстрират неинфериорност на ралтегравир в сравнение с лопинавир (+) ритонавир. И в двете проучвания към седмица 24, потискане на HIV РНК до по-малко от 50 копия/ml се поддържа в 84,4 % от групата на ралтегравир в сравнение с 90,6 % от групата на лопинавир (+) ритонавир, (Незавършили = неуспешно лекувани). Вижте точка 4.4 относно необходимостта за прилагане на ралтегравир с други две активни вещества.

Нелекувани възрастни пациенти

STARTMRK (многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване) прави оценка на безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно срещу ефавиренц 600 mg преди лягане, в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат, при инфектирани с HIV нелекувани пациенти с HIV РНК > 5 000 копия/ml. Рандомизацията е стратифицирана по скринираните нива на HIV РНК (≤50 000 копия/ml; и > 50 000 копия/ml) и по хепатит В или С статус (положителен или отрицателен).

Демографските данни на пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики между двете групи – получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно и ефавиренц 600 mg преди лягане, са сравними.

Резултати от анализи на 48-та седмица и 240-та седмица

По отношение на първичната крайна точка за ефикасност, частта от пациенти, постигащи HIV РНК < 50 копия/ml на седмица 48, е 241/280 (86,1 %) в групата на ралтегравир и 230/281 (81,9 %) в групата на ефавиренц. Разликата между лечението (ралтегравир – ефавиренц) е 4,2 % със съответен 95 % CI от (-1,9, 10,3), което означава, че ралтегравир е неинфериорен по отношение на ефавиренц (p-стойност за неинфериорност < 0,001). В седмица 240, разликата между лечението (ралтегравир – ефавиренц) е 9,5 % със съответен 95 % CI от (1,7, 17,3). Резултатите от седмица 48 и седмица 240 за пациенти на препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно от изпитването STARTMRK са показани на Таблица 3.

Таблица 3
Резултати за ефикасност на седмица 48 и седмица 240

Изпитване STARTMRK	Седмица 48		Седмица 240	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)
Процент HIV РНК < 50 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Исходна характеристика [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 копия/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
брой CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 и ≤ 200 клетки/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 клетки/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Вирусен подвид клон В	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
не-клон В	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Средна промяна на CD4 клетки (95 % CI), клетки/mm³				
Всички пациенти [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Исходна характеристика [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 копия/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
брой CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)

Изпитване STARTMRK		Седмица 48		Седмица 240	
Параметър		Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)
	> 50 и ≤ 200 клетки/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
	> 200 клетки/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
	Вирусен подвид клон В	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
	не-клон В	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват предварително, след това се третира като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95 % доверителен интервал (CI).

[‡] При анализ по прогностични фактори, пациентите с вирусологичен неуспех се анализират като част от пациентите с < 50 и 400 копия/ml в края на лечението. За средната промяна в броя на CD4 при пациенти с вирусологичен неуспех в анализа е взета предвид изходната стойност.

Забележка: Анализът се базира на всички налични данни.

Ралтегравир и ефавиренц се прилагат с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат.

Педиатрична популация

Деца и юноши на възраст от 2 до 18 години

IMRAAST P1066 е открито многоцентрово изпитване фаза I/II, оценяващо фармакокинетичния профил, безопасността, поносимостта и ефикасността на ралтегравир при инфектирани с HIV деца. В това проучване са включени 126 лекувани преди това деца и юноши на възраст 2 до 18 години. Пациентите са стратифицирани по възраст, като първо са включени юношите, а след това, последователно – по-малките деца. Пациентите са получавали или таблетки от 400 mg (на възраст 6 до 18 години), или таблетки за дъвчене (на възраст 2 до < 12 години). Ралтегравир е прилаган с оптимизирана основна терапевтична схема.

Първоначалният етап за определяне на дозата включва интензивна фармакокинетична оценка. Изборът на доза е въз основа на постигането на плазмена експозиция и най-ниска концентрация на ралтегравир, сходни с тези при възрастни, както и въз основа на приемлива краткосрочна безопасност. След избора на доза са включени допълнителни пациенти за оценка на дългосрочната безопасност, поносимост и ефикасност. 96 от включените 126 пациенти са лекувани с ралтегравир в препоръчителната доза (вж. точка 4.2).

Таблица 4

Исходни характеристики и резултати за ефикасност на 24-та и 48-та седмица в изпитването IMPAАСТ P1066 (възраст от 2 до 18 години)

Параметър	Популация на окончателна доза	
	N=96	
Демографски показатели		
Възраст (години), медиана [обхват]	13 [2 – 18]	
Мъжки пол	49 %	
Раса		
Бяла	34 %	
Черна	59 %	
Исходни характеристики		
HIV-1 РНК в плазма (log ₁₀ копия/ml), средна [обхват]	4,3 [2,7 - 6]	
брой CD4 клетки (клетки /mm ³), медиана [обхват]	481 [0 – 2361]	
процент CD4, медиана [обхват]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 РНК > 100 000 копия/ml	8 %	
CDC HIV категория В или С	59 %	
Предшестваща антиретровирусна терапия, клас		
ННИОТ	78 %	
ПИ	83 %	
	24-та седмица	48-та седмица
Отговор		
Постигнат ≥ 1 log ₁₀ спад на HIV РНК от изходно ниво или < 400 копия/ml	72 %	79 %
Постигната HIV РНК < 50 копия/ml	54 %	57 %
Средно повишаване на броя на CD4 (%) от изходно ниво	119 клетки/mm ³ (3,8 %)	156 клетки/mm ³ (4,6 %)

Кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до < 2 години

В IMPAАСТ P1066 са включени също инфектирани с HIV кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до < 2 години, които са получавали антиретровирусна терапия преди това или като профилактика за предпазване от предаване на HIV от майка на дете, и/или като комбинирана антиретровирусна терапия за лечение на HIV инфекция. Ралтегравир е прилаган под формата на гранули за перорална суспензия независимо от приема на храна в комбинация с оптимизирана основна терапевтична схема, която включва лопинавир плюс ритонавир при две трети от пациентите.

Таблица 5

Исходни характеристики и резултати за ефикасност на 24-та и 48-та седмица в изпитването IMPAАСТ P1066 (възраст от 4 седмици до < 2 години)

Параметър	N=26
Демографски показатели	
Възраст (седмици), медиана [обхват]	28 [4 – 100]
Мъжки пол	65 %
Раса	
Бяла	8 %
Черна	85 %
Исходни характеристики	
HIV-1 РНК в плазма (log ₁₀ копия/ml), средна [обхват]	5,7 [3,1 - 7]
брой CD4 клетки (клетки /mm ³), медиана [обхват]	1400 [131 – 3648]
процент CD4, медиана [обхват]	18,6 % [3,3 – 39,3]
HIV-1 РНК > 100 000 копия/ml	69 %
CDC HIV категория В или С	23 %
Предшестваща антиретровирусна терапия, клас	
ННИОТ	73 %
НИОТ	46 %

Параметър	N=26	
ПИ	19 %	
Отговор	24-та седмица	48-та седмица
Постигнат $\geq 1 \log_{10}$ спад на HIV РНК от изходно ниво или < 400 копия/ml	91 %	85 %
Постигната HIV РНК < 50 копия/ml	43 %	53 %
Средно повишаване на броя на CD4 (%) от изходно ниво	500 клетки/mm ³ (7,5 %)	492 клетки/mm ³ (7,8 %)
Вирусологичен неуспех	24-та седмица	48-та седмица
Неотговорили	0	0
Пациенти с вирусологичен ребаунд	0	4
Брой пациенти с определен генотип*	0	2

*Един пациент е имал мутация на 155 позиция.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Както е демонстрирано при здрави доброволци, на които са приложени еднократни перорални дози ралтегравир на гладно, ралтегравир се абсорбира бързо, с t_{max} около 3 часа след прием на дозата. AUC и C_{max} на ралтегравир се повишават пропорционално на дозата в диапазон от 100 mg до 1 600 mg. $C_{12\text{ hr}}$ на ралтегравир се повишава пропорционално на дозата в диапазон от 100 до 800 mg и малко по-малко от пропорционално на дозата в диапазона 100 mg до 1 600 mg. При пациенти не е установена дозова пропорционалност.

При прилагане два пъти дневно, фармакокинетичното стационарно състояние се постига бързо, приблизително през първите 2 дни от прилагането. Кумулирането при AUC и C_{max} е малко до липсващо, като има данни за леко акумулиране при $C_{12\text{ hr}}$. Абсолютната бионаличност на ралтегравир не е определена.

Ралтегравир може да се приема със или без храна. При основните изпитвания за безопасност и ефикасност при инфектирани с HIV пациенти, ралтегравир е прилаган независимо от храната. Многократното приложение на ралтегравир след умерено богата на мазнини храна не повлиява AUC на ралтегравир в клинично значима степен, като се повишава с 13 % по отношение на прием на гладно. $C_{12\text{ hr}}$ на ралтегравир е с 66 % по-висока и C_{max} е с 5 % по-висока след умерено богата на мазнини храна в сравнение с прием на гладно. Прилагането на ралтегравир след богата на мазнини храна повишава AUC и C_{max} близо 2 пъти и повишава $C_{12\text{ hr}}$ до 4,1 пъти. Приложението на ралтегравир след бедна на мазнини храна намалява AUC и C_{max} съответно с 46 % и 52 %, а $C_{12\text{ hr}}$ по същество не се променя. Изглежда храната увеличава фармакокинетичната вариабилност по отношение приема на гладно.

Като цяло се наблюдава значителна вариабилност във фармакокинетиката на ралтегравир. За проследената в BENCHMRK 1 и 2 $C_{12\text{ hr}}$, коефициентът на вариация (CV) за интериндивидуална вариабилност = 212 % и CV за интраиндивидуална вариабилност = 122 %. Причините за вариабилност могат да включват разлики при едновременното приложение с храна и едновременно прилагани лекарства.

Разпределение

Ралтегравир се свързва приблизително 83 % с плазмените протеини при хора в диапазон на концентрацията от 2 до 10 μM .

Ралтегравир лесно преминава през плацентата при плъхове, но не прониква в значителна степен в мозъка.

При две проучвания на инфектирани с HIV-1 пациенти, получавали ралтегравир 400 mg два пъти дневно, ралтегравир се открива веднага в цереброспиналната течност. При първото

проучване (n=18), медианата на концентрацията в цереброспиналната течност е била 5,8 % (диапазон от 1 до 53,5 %) от съответната плазмена концентрация. При второто проучване (n=16), медианата на концентрацията в цереброспиналната течност е била 3 % (диапазон от 1 до 61 %) от съответната плазмена концентрация. Медианите на тези съотношения са приблизително от 3 до 6 пъти по-ниски от свободната фракция на ралтегравир в плазмата.

Биотрансформация и екскреция

Апаратният терминален полуживот на ралтегравир е приблизително 9 часа, с по-кратка α -фаза на полуживот (~ 1 час), която съставлява голяма част от AUC. След прилагане на доза радиоизотопно маркиран ралтегравир перорално, приблизително 51 и 32 % от дозата се екскретират съответно във фекалиите и урината. Според наблюденията при предклиничните проучвания във фекалиите има само ралтегравир, по-голямата част от който вероятно е получена в резултат на хидролиза на ралтегравир-глюкуронид, секретирани в жлъчката. Два компонента, а именно ралтегравир и ралтегравир-глюкуронид, се откриват в урината и съставляват съответно около 9 и 23 % от дозата. Основното циркулиращо съединение е ралтегравир и той представлява приблизително 70 % от общата радиоактивност; останалата радиоактивност в плазмата се дължи на ралтегравир-глюкуронид. Проучванията с изоформ-селективни химически инхибитори и с ДНК-експресирана UDP-глюкуронозилтрансфераза (UGT) показват, че UGT1A1 е основният ензим, участващ в образуването на ралтегравир-глюкуронид. Така, данните показват, че основният механизъм за клирънс на ралтегравир при хора е UGT1A1-медирано глюкурониране.

UGT1A1 полиморфизъм

При сравнение на 30 лица с генотип *28/*28 с 27 лица с див тип генотип, средното геометрично съотношение (90 % CI) на AUC е 1,41 (0,96, 2,09) и средното геометрично съотношение на $C_{12\text{ hr}}$ е 1,91 (1,43, 2,55). Не се налага корекция на дозата при лица с понижена UGT1A1 активност, поради генетичен полиморфизъм.

Специални популации

Педиатрична популация

Проучване за сравнение на лекарствени форми при здрави възрастни доброволци показва, че таблетката за дъвчене и гранулите за перорална суспензия имат по-висока перорална бионаличност в сравнение с таблетката от 400 mg. В това проучване, приложението на таблетките за дъвчене с богата на мазнини храна води до средно 6 % понижаване на AUC, 62 % понижаване на C_{max} и 188 % повишаване на $C_{12\text{ hr}}$ в сравнение с приложението на гладно. Приложението на таблетките за дъвчене с богата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на ралтегравир в клинично значима степен и таблетките за дъвчене могат да се прилагат независимо от приема на храна. Не е проучван ефектът на храната върху гранулите за перорална суспензия.

В таблица 6 са показани фармакокинетичните параметри на таблетките от 400 mg, на таблетките за дъвчене и на гранулите за перорална суспензия в зависимост от телесното тегло.

Таблица 6

Фармакокинетични параметри на ралтегравир в изпитването IMPРАСТ P1066 след приложението му в дозите, препоръчани в точка 4.2 (изключва новородени)

Телесно тегло	Лекарствена форма	Доза	N*	Средна геометрична стойност (%CV†) на AUC _{0-12hr} (µM*час)	Средна геометрична стойност (%CV†) на C _{12hr} (nM)
≥ 25 kg	Филмирана таблетка	400 mg два пъти дневно	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Таблетка за дъвчене	Дозиране въз основа на телесното тегло, вижте таблиците за дозиране на таблетките за дъвчене	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 до < 25 kg	Таблетка за дъвчене	Дозиране въз основа на телесното тегло, вижте таблиците за дозиране на таблетките за дъвчене	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 до < 20 kg	Перорална суспензия	Дозиране въз основа на телесното тегло, вижте таблицата за дозиране на гранулите за перорална суспензия	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)
*Брой пациенти с интензивни фармакокинетични (РК) резултати при окончателната препоръчителна доза.					
†Геометричен коефициент на вариация.					

Старческа възраст

Не се наблюдава клинично значим ефект на възрастта върху фармакокинетиката на ралтегравир при здрави участници и пациенти с HIV-1 инфекция при изпитваната възрастова група (от 19 до 84 години, с малко индивиди над 65 години).

Пол, раса и ИТМ

При възрастни няма клинично значима разлика във фармакокинетиката, дължаща се на пол, раса или индекс за телесна маса (ИТМ).

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на непроменен лекарствен продукт е второстепенен път за елиминиране. При възрастни няма клинично значими фармакокинетични разлики между пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и здрави индивиди (вж. точка 4.2). Тъй като не е известно доколко ралтегравир подлежи на диализа, трябва да се избягва прилагане преди диализна сесия.

Чернодробно увреждане

Ралтегравир се елиминира основно чрез глюкуронидиране в черния дроб. При възрастни няма клинично значими фармакокинетични разлики между пациенти с умерена чернодробна недостатъчност и здрави индивиди. Ефектът на тежката чернодробна недостатъчност върху фармакокинетиката на ралтегравир не е проучен (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са неклинични токсикологични изпитвания с ралтегравир, включително конвенционални изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане,

генотоксичност, токсичност върху развитието и ювенилна токсичност при мишки, плъхове, кучета и зайци. Ефектът при нива на експозиция, значително по-големи от клиничните, не показват особен риск при хора.

Мутагенност

Няма данни за мутагенност или генотоксичност при *in vitro* изследвания на микробната мутагенеза (Ames), *in vitro* алкално пречистващ анализ за разпад на ДНК и *in vitro* и *in vivo* проучвания за хромозомни аберации.

Канцерогенност

Проучванията за канцерогенност на ралтегравир при мишки не показват канцерогенен потенциал. При най-високите дозови нива, 400 mg/kg/дневно при жени и 250 mg/kg/дневно при мъже, експозицията в целия организъм е подобна на тази при клинични дози от 400 mg/два пъти дневно. При плъхове, тумори на носа/назофаринкса (сквамозно клетъчен карцином) се установяват при 300 и 600 mg/kg/дневно при женските и при 300 mg/kg/дневно при мъжките животни. Тази неоплазия може да е резултат от локалното отлагане и/или аспирация на лекарството върху лигавицата на носа/назофаринкса по време на пероралния прием на дозата и последващото хронично възпаление и зачервяване; вероятно тя е с ограничена релевантност относно планираното клинично използване. При NOAEL, експозицията в цялото тяло е подобна на тази при клинична доза от 400 mg два пъти дневно. Резултатите от стандартните генотоксични проучвания за оценяване на мутагенността и кластогенността са отрицателни.

Токсичност върху развитието

Ралтегравир не е бил тератогенен по време на експерименталните изпитвания за токсичност при плъхове и зайци. Според стойностите на AUC_{0-24 hr.}, леко повишение в честотата на случаите със свръхбройни ребра, отклонение от нормалния процес на развитие, се наблюдава при фетусите на женски плъхове при експозиция с ралтегравир, приблизително 4,4-кратно по-висока от тази при препоръчителната доза при хора (RHD). Не са наблюдавани ефекти върху развитието при експозиция 3,4-кратно по-висока от тази при хора при RHD. Подобни находки не са наблюдавани при зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

- Микрокристална целулоза
- Лактоза монохидрат
- Калциев дихидрогенфосфат, безводен
- Хипромелоза 2 208
- Полоксамер 407
- Натриев стеарилфумарат
- Магнезиев стеарат

Филмово покритие

- Поливинилов алкохол
- Титанов диоксид
- Полиетиленгликол 3350
- Талк
- Червен железен оксид
- Черен железен оксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение. Съхранявайте бутилката плътно затворена, със сушителя, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова капачка, запечатваща лентичка и сушител силика гел.

Предлагат се два вида опаковки: 1 бутилка по 60 таблетки и съставна опаковка, съдържаща 180 (3 бутилки по 60) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 декември 2007 г.
Дата на последно подновяване: 14 май 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 600 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ралтегравир (raltegravir) (като калиева сол).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка от 600 mg съдържа 5,72 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощни вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълта, елипсовидна таблетка, с размери 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, маркирана с корпоративното лого на MSD и „242“ от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ISENTRESS 600 mg филмирани таблетки е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечението на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1) при възрастни и педиатрични пациенти с телесно тегло поне 40 kg (вж. точки 4.2, 4.4, 5.1 и 5.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

ISENTRESS трябва да се използва в комбинация с други активни антиретровирусни терапии (АРТ) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Възрастни и педиатрична популация

При възрастни и педиатрични пациенти (с телесно тегло поне 40 kg), препоръчителната доза е 1 200 mg (две таблетки от 600 mg) веднъж дневно за нелекувани пациенти или пациенти с потисната вирусна репликация с първоначална схема на лечение ISENTRESS 400 mg два пъти дневно.

Налични допълнителни лекарствени форми и количества на активното вещество:

ISENTRESS се предлага също под формата на таблетки от 400 mg за употреба два пъти на ден при HIV инфектирани възрастни или деца и юноши с телесно тегло поне 25 kg. Таблетките от 400 mg не трябва да се използват за прилагане на доза от 1 200 mg веднъж дневно (моля вижте КХП на таблетките от 400 mg).

ISENTRESS се предлага също под формата на таблетки за дъвчене и под формата на гранули за перорална суспензия. За допълнителна информация относно дозирането, моля вижте КХП на таблетките за дъвчене и гранулите за перорална суспензия.

Безопасността и ефикасността на ралтегравир при недоносени новородени (<37-ма гестационна седмица) и новородени с ниско тегло при раждане (<2 000 g) не са установени. Няма налични данни при тази популация и не могат да бъдат направени препоръки за дозирането.

Максималната доза на таблетките за дъвчене е 300 mg два пъти дневно. Нито таблетките за дъвчене, нито гранулите за перорална суспензия трябва да бъдат заменени с таблетките от 400 mg или таблетките от 600 mg (вж. точка 5.2), тъй като лекарствените форми имат различни фармакокинетични профили. Таблетките за дъвчене и гранулите за перорална суспензия не са проучвани при инфектирани с HIV юноши (12 до 18 години) или възрастни.

Старческа възраст

Има ограничена информация относно употребата на ралтегравир при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Ето защо в тази популация ISENTRESS трябва да се използва с повишено внимание.

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко до средно чернодробно увреждане. Безопасността и ефикасността на ралтегравир не са установени при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения. Следователно ISENTRESS трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

ISENTRESS 600 mg филмирани таблетки не трябва да се използва при деца с телесно тегло по-малко от 40 kg.

Начин на приложение

Перорално приложение.

ISENTRESS 600 mg таблетки могат да се прилагат със или без храна, като доза от 1 200 mg веднъж дневно.

Таблетките не трябва да се дъвчат, разтрошават или разделят, поради очаквани промени във фармакокинетичния профил.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Пациентите трябва да бъдат осведомени, че настоящата антиретровирусна терапия не води до излекуване от HIV и няма доказан ефект относно предотвратяването на риска от предаване на HIV на други индивиди по кръвен път.

Ралтегравир има относително ниска генетична бариера по отношение на резистентност. Поради това, когато е възможно, ралтегравир трябва да се прилага с две други активни АРТ, за да се намали до минимум възможността за вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (вж. точка 5.1).

При нелекувани пациенти, данните от клинични изпитвания относно използването на ралтегравир са ограничени до прилагането на комбинация с два нуклеотидни инхибитора на обратната транскриптаза (НИОТ) (емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат).

Депресия

Съобщава се депресия, включително суицидна идеация и суицидно поведение, особено при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване. Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване.

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на ралтегравир не са установени при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения. Следователно ралтегравир трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с предходна чернодробна дисфункция, включително хроничен хепатит, имат повишена честота на нарушенията на чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани в съответствие със стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

При пациенти с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, съществува повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции.

Остеонекроза

Въпреки, че етиологията се счита за мултифакторна (включително употреба на кортикостероиди, употреба на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), съобщени са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат болки в ставите, скованост в ставите или затруднено движение.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, при започването на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Релевантни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (известна преди като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат преценявани и когато е необходимо да се назначи лечение.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, съобщаваното време до настъпването варира и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Атазанавир

Едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с атазанавир води до повишаване на плазмените нива на ралтегравир. Затова едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Типранавир/Ритонавир

Едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с типранавир/ритонавир може да доведе до понижаване на най-ниските плазмени нива на ралтегравир. Затова едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Антиациди

Едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg дневно с калциев карбонат и антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий води до понижаване на плазмените нива на ралтегравир. Затова едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Силни индуктори на лекарство-метаболизиращи ензими

Силни индуктори на лекарство-метаболизиращи ензими (напр., рифампицин) не са проучвани с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, но могат да доведат до понижаване на най-ниските плазмени нива на ралтегравир. Затова едновременното приложение с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно не се препоръчва.

Миопатия и рабдомиолиза

Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза. Да се използва с внимание при пациенти с анамнеза за миопатия или рабдомиолиза или с настоящи предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези състояния (вж. точка 4.8).

Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

Има съобщения за тежки, потенциално животозастрашаващи и фатални кожни реакции при пациенти, приемащи ралтегравир, в повечето случаи едновременно с други лекарствени продукти, свързани с такива реакции. Те включват случаите на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Реакции на свръхчувствителност също се съобщават и се характеризират с обрив, конституционални находки и понякога органна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност. Веднага прекратете приема на ралтегравир и други подозирани средства, ако се развият признаци или симптоми на тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (включващи, но не ограничаващи се до тежък обрив или обрив придружен от треска, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, хепатит, еозинофилия, ангиоедем). Клиничното състояние, включително чернодробните аминотрансферази, трябва да бъдат проследявани и да се започне подходяща терапия. Отлагане на спирането на лечението с ралтегравир или други подозирани средства след началото на тежкия обрив може да доведе до животозастрашаваща реакция.

Обрив

Обрив се среща по-често при пациенти, провеждали лечение със схеми, съдържащи ралтегравир и дарунавир, в сравнение с пациенти, получаващи ралтегравир без дарунавир или дарунавир без ралтегравир (вж. точка 4.8).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro, ралтегравир е слаб инхибитор на транспортера на органични аниони (organic anion transporter, OAT) 1 (IC_{50} от 109 μ M) и OAT3 (IC_{50} от 18,8 μ M). Препоръчва се повишено внимание при едновременния прием на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с чувствителни OAT1 и/или OAT3 субстрати.

In vitro проучвания показват, че ралтегравир не е субстрат на цитохром P450 (CYP) ензимите, не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A, не инхибира UDP глюкуронозил-трансферазите (UGTs) 1A1 и 2B7, не индуцира CYP3A4 и не е инхибитор на P-гликопротеина (P-gp), на протеина на резистентност към рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), на полипептидите, транспортиращи органични аниони (organic anion-transporting polypeptides, OATP) 1B1, OATP1B3, на транспортерите на органични катиони (organic cation transporters, OCT)1 и OCT2 или мултилекарствения и токсин-екструдирателен протеин (multidrug and toxin extrusion proteins, MATE)1 и MATE2-K. Въз основа на тези данни, не се очаква ралтегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

Според *in vitro* и *in vivo* проучвания, ралтегравир се елиминира основно чрез метаболитния път на UGT1A1-медирано глюкурониране.

Наблюдавани са значителни интер- и интраиндивидуални колебания във фармакокинетиката на ралтегравир.

Ефект на ралтегравир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

При проучвания върху лекарствени взаимодействия, провеждани с използването на ралтегравир 400 mg два пъти дневно, ралтегравир не е имал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на етравирин, маравирок, тенофовир дизопроксил фумарат, хормонални контрацептиви, метадон, мидазолам или боцепревир. Тези констатации могат да се разпрострат за ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, като не се изисква корекция на дозата на тези средства.

При някои проучвания, едновременното приложение на ралтегравир 400 mg таблетки два пъти дневно с дарунавир е довело до леко, но клинично незначимо понижаване на плазмените концентрации на дарунавир. Въз основа на размера на ефекта, видян при ралтегравир 400 mg таблетки два пъти дневно, се очаква, че ефектът на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно върху плазмените концентрации на дарунавир не изглежда да е клинично значим.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ралтегравир

Индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими

Влиянието на лекарствени продукти, които са силни индуктори на UGT1A1 (напр. рифампицин) върху ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно е неизвестно, но едновременното приложение е вероятно да намали най-ниските нива на ралтегравир, въз основа на намалените концентрации, наблюдавани с ралтегравир 400 mg два пъти дневно. Затова едновременното приложение с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно не се препоръчва. Влиянието на други силни индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими, като фенитоин и фенобарбитал, върху UGT1A1 е неизвестно. Затова едновременното приложение с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно не е препоръчително. При проучвания върху лекарствени взаимодействия, ефавиренц няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно. Затова по-слаби индуктори (напр. ефавиренц, невирапин, рифабутин, глюкокортикоиди, жълт кантарион, пиоглитазон) могат да бъдат използвани с препоръчителната доза ралтегравир.

Инхибитори на UGT1A1

Едновременното прилагане на атазанавир с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно значимо повишава плазмените нива на ралтегравир. Затова едновременното прилагане на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с атазанавир не се препоръчва.

Антиациди

Едновременното прилагане на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий и калциев карбонат, е вероятно да доведе до клинично значимо понижаване на най-ниските плазмени нива на ралтегравир. Въз основа на тези находки, едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий и калциев карбонат не се препоръчва.

Средства, които повишават pH на стомаха

Популационен фармакокинетичен анализ от ONCEMRK (Протокол 292) показва, че едновременното прилагане на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с инхибитори на протонната помпа или H2-блокери, не води до статистически значими промени във фармакокинетиката на ралтегравир. Резултатите от сравнението на ефикасността и безопасността, са получени при наличие или отсъствие на тези средства променящи pH на стомаха. Позовавайки се на тези данни, инхибитори на протонната помпа и H2-блокери могат да се прилагат едновременно с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно.

Допълнителни съображения

Няма проведени проучвания за оценка на лекарственото взаимодействие на ритонавир, типранавир/ритонавир, боцепревир или етравирин с ралтегравир 1 200 mg (2 x 600 mg) веднъж дневно. Докато степента на промяна в експозицията на ралтегравир 400 mg два пъти дневно от ритонавир, боцепревир или етравирин е малка, влиянието на типранавир/ритонавир е голямо (GMR C_{trough}=0,45; GMR AUC=0,76). Едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно и типранавир/ритонавир не се препоръчва.

Предишни проучвания на ралтегравир 400 mg два пъти дневно показват, че едновременното му прилагане с тенофовир дизопроксил фумарат (компонент от емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат) увеличава експозицията на ралтегравир. Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат увеличава бионаличността на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с 12 %, но неговото влияние не е клинично значимо. Затова едновременното приложение на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно е позволено.

Всички проучвания за взаимодействия са проведени при възрастни

Обширни проучвания за взаимодействия са проведени с ралтегравир 400 mg два пъти дневно и ограничен брой проучвания за взаимодействия са проведени с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно.

Таблица 1 показва данните от всички налични проучвания за взаимодействия заедно с препоръки за едновременно приложение.

Таблица 1
Данни за фармакокинетични взаимодействия

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
<i>Протеазни инхибитори (ПИ)</i>		
атазанавир/ритонавир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 41 % ралтегравир C _{12hr} ↑ 77 % ралтегравир C _{max} ↑ 24 % (инхибиране на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно).
атазанавир (ралтегравир 1 200 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↑ 67 % ралтегравир C _{24hr} ↑ 26 % ралтегравир C _{max} ↑ 16 % (инхибиране на UGT1A1)	Едновременното приложение на ралтегравир (1 200 mg веднъж дневно) не се препоръчва.
типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 24 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 55 % ралтегравир C _{max} ↓ 18 % (индукция на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно).
	Екстраполация от проучване за 400 mg два пъти дневно	Едновременното приложение на ралтегравир (1 200 mg веднъж дневно) не се препоръчва
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)</i>		
ефавиренц (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 36 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 21 % ралтегравир C _{max} ↓ 36 % (индукция на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно).
ефавиренц (ралтегравир 1 200 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 14 % ралтегравир C _{24hr} ↓ 6 % ралтегравир C _{max} ↓ 9 % (индукция на UGT1A1)	
етравирин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 10 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 34 % ралтегравир C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 индукция) етравирин AUC ↑ 10 % етравирин C _{12hr} ↑ 17 % етравирин C _{max} ↑ 4 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или етравирин.
<i>Нуклеозидни/тидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
тенофовир дизопроксил фумарат (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 49 % ралтегравир C _{12hr} ↑ 3 % ралтегравир C _{max} ↑ 64 % (механизма на взаимодействието не е известен) тенофовир AUC ↓ 10 % тенофовир C _{24hr} ↓ 13 % тенофовир C _{max} ↓ 23 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или тенофовир дизопроксил фумарат.
емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат (ралтегравир 1 200 mg (2 x 600 mg) веднъж дневно)	Population PK анализи показват, че ефектът от емтрицитабин / тенофовир дизопроксил фумарат върху фармакокинетиката на ралтегравир е минимална (12 % увеличение на сходна бионаличност) и не е статистически или клинично значима. (Неизвестен механизъм на взаимодействие)	
CCR5 инхибитори		
маравирук (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 37 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 28 % ралтегравир C _{max} ↓ 33 % (неизвестен механизъм на взаимодействие) маравирук AUC ↓ 14 % маравирук C _{12hr} ↓ 10 % маравирук C _{max} ↓ 21 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или маравирук.
HCV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА		
NS3/4A протеазни инхибитори (ПИ)		
боцепревир (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↑ 4 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 25 % ралтегравир C _{max} ↑ 11 % (неизвестен механизъм на взаимодействие)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или боцепревир.
АНТИМИКРОБНИ		
Антимикобактериални		
рифампицин (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 40 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 61 % ралтегравир C _{max} ↓ 38 % (индукция на UGT1A1)	Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир. Ако едновременното приложение с рифампицин не може да се избегне, може да се обмисли удвояване на дозата на ралтегравир (400 mg два пъти дневно).
	Екстраполация от проучване за 400 mg два пъти дневно	Едновременното приложение на ралтегравир (1 200 mg веднъж дневно) не се препоръчва

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
СЕДАТИВНИ		
мидазолам (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	мидазолам AUC ↓ 8 % мидазолам C _{max} ↑ 3 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или мидазолам. Тези резултати показват, че ралтегравир не е индуктор или инхибитор на CYP3A4 и следователно не се очаква ралтегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4.
АНТИАЦИДИ, СЪДЪРЖАЩИ МЕТАЛНИ КАТИОНИ		
антиацид, съдържащ алуминиев и магнезиев хидроксид (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 49 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 63 % ралтегравир C _{max} ↓ 44 % <u>2 часа преди приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 51 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 56 % ралтегравир C _{max} ↓ 51 % <u>2 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 30 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 57 % ралтегравир C _{max} ↓ 24 % <u>6 часа преди приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 13 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 50 % ралтегравир C _{max} ↓ 10 % <u>6 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 11 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 49 % ралтегравир C _{max} ↓ 10 % (хелатиране на метални катиони)	Антиациди, съдържащи алуминий и магнезий понижават плазмените нива на ралтегравир. Не се препоръчва едновременното приложение на ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий.
антиацид, съдържащ алуминиев / магнезиев хидроксид (ралтегравир 1 200 mg единична доза).	<u>12 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 14 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 58 % ралтегравир C _{max} ↓ 14 % (хелатиране на метални катиони)	

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
антиацид, съдържащ калциев карбонат (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 55 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 32 % ралтегравир C _{max} ↓ 52 % (хелатиране на метални катиони)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир (400 mg два пъти дневно).
антиацид, съдържащ калциев карбонат (ралтегравир 1 200 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 72 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 48 % ралтегравир C _{max} ↓ 74 % <u>12 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 10 % ралтегравир C _{24 hr} ↓ 57 % ралтегравир C _{max} ↓ 2 % (хелатиране на метални катиони)	Едновременното приложение на ралтегравир (1 200 mg веднъж дневно) не се препоръчва.
Други МЕТАЛНИ КАТИОНИ		
Железни соли	Очаквано: Ралтегравир AUC ↓ (хелатиране на метални катиони)	Прилагани едновременно се очаква железните соли да понижат плазмените нива на ралтегравир; приемането на железни соли поне два часа след прилагането на ралтегравир може да позволи този ефект да се ограничи.
H2 БЛОКЕРИ И ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
омепразол (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 37 % ралтегравир C _{12 hr} ↑ 24 % ралтегравир C _{max} ↑ 51 % (повишена разтворимост)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно)
фамотидин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 44 % ралтегравир C _{12 hr} ↑ 6 % ралтегравир C _{max} ↑ 60 % (повишена разтворимост)	
средства, които променят рН на стомаха: инхибитори на протонната помпа (напр. омепразол), H2-блокери (напр. фамотидин, ранитидин, циметидин) (ралтегравир 1 200 mg)	Population PK анализи показват, че ефектът от средства, които променят рН на стомаха върху фармакокинетиката на ралтегравир е минимална (8.8 % намаление на сходна бионаличност) и не е статистически или клинично значима. (Повишена лекарствена разтворимост)	
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
Етинил Естрадиол Норелгестромин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	Етинил Естрадиол AUC↓ 2 % Етинил Естрадиол C _{max} ↑ 6 % Норелгестромин AUC ↑ 14 % Норелгестромин C _{max} ↑ 29 %	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или хормоналния контрацептив (на базата на естроген и/или прогестерон)
ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ		
метадон (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	метадон AUC ↔ метадон C _{max} ↔	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или метадон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно при бременни жени. Голям обем данни за бременни жени (за изхода на повече от 1 000 проспективно проследени случая на бременност) с експозиция на ралтегравир 400 mg два пъти дневно през първия триместър не показват малформативна токсичност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1000 проспективно проследени случая бременност) с експозиция на ралтегравир 400 mg два пъти дневно през втория и/или третия триместър не показват повишен риск от фетална/неонатална токсичност.

Ралтегравир 1 200 mg не се препоръчва по време на бременност.

Регистър на бременни, на които е приложено антиретровирусно средство

За проследяване на последствията при майката и фетуса при пациентки, на които неумишлено е прилаган ралтегравир по време на бременност, е създаден Регистър на бременни, на които е приложено антиретровирусно средство. Към лекарите е отправена молба да регистрират пациентките в този регистър.

По правило, при вземане на решение да се прилагат антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни и съответно да се намали риска от вертикално предаване на HIV на новороденото, трябва да се вземат предвид данните от проучвания при животни, както и клиничния опит при бременни жени, за да се определи безопасността за фетуса.

Кърмене

Ралтегравир/метаболитите се екскретират в кърмата до степен, при която има вероятност за поява на ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на ралтегравир/метаболитите в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

При мъжки и женски плъхове при дози до 600 mg/kg/ден, водещи до експозиция 3 пъти над експозицията при препоръчителната доза при хора, не са наблюдавани ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съобщени са случаи на замайване при някои пациенти при прилагане на лечебни схеми, съдържащи ралтегравир. Замайването може да повлияе способността на някои пациенти да шофират и работят с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При рандомизирани клинични изпитвания ралтегравир 400 mg два пъти дневно е приложен в комбинация с фиксирани или с оптимизирани основни схеми, за лечение на нелекувани (N=547) и на лекувани възрастни (N=462), за период до 96 седмици. Допълнително 531 нелекувани възрастни са получавали ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат за период до 96 седмици. Вижте точка 5.1.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение са главоболие, гадене и болки в корема. Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции са синдром на имунна реконституция и обрив. Честотата на преустановяване на лечението с ралтегравир поради нежелани реакции е 5 % или по-малка при клинични изпитвания.

По време на постмаркетинговата употреба на ралтегравир 400 mg два пъти дневно се съобщава за рабдомиолиза като нечеста сериозна нежелана реакция.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, счетени от изследователите за причинно-свързани с ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ), както и нежеланите реакции установени в постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органната класификация. Според честотата си, нежеланите лекарствени реакции се определят като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Инфекции и инфестации	нечести	генитален херпес, фоликулит, гастроентерит, херпес симплекс, херпес вирусна инфекция, херпес зостер, грип, абсцес на лимфен възел, молускум контагиозум, назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	нечести	кожен папилом
Нарушения на кръвта и лимфната система	нечести	анемия, желязодефицитна анемия, болезнени лимфни възли, лимфаденопатия, неутропения, тромбоцитопения

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Нарушения на имунната система	нечести	синдром на имунна реконституция, лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	чести нечести	понижен апетит кахексия, захарен диабет, дислипидемия, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиперлипидемия, хиперфагия, повишен апетит, полидипсия, нарушение на телесните мазнини
Психични нарушения	чести нечести	абнормни сънища, безсъние, кошмари, необичайно поведение, депресия психично нарушение, опит за самоубийство, тревожност, състояние на обърканост, потиснато настроение, голяма депресия, среднощно събуждане с трудно последващо заспиване, променено настроение, пристъп на паника, нарушен сън, суицидна идеация, суицидно поведение (особено при пациенти с данни за минали психични заболявания)
Нарушения на нервната система	чести нечести	замайване, главоболие, психомоторна хиперактивност амнезия, синдром на карпален тунел, нарушена познавателна способност, нарушение на вниманието, постурално замайване, дисгеузия, хиперсомния, хипоестезия, летаргия, увредена памет, мигрена, периферна невропатия, парестезия, сънливост, тензионно главоболие, тремор, лошо качество на съня
Нарушения на очите	нечести	нарушение на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	чести нечести	вертиго шум в ушите
Сърдечни нарушения	нечести	палпитации, синусова брадикардия, камерни екстрасистоли
Съдови нарушения	нечести	горещи вълни, хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	нечести	дисфония, епистаксис, назална конгестия

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Стомашно-чревни нарушения	чести нечести	раздуване на корема, коремна болка, диария, флатуленция, гадене, повръщане, диспепсия гастрит, коремен дискомфорт, болка в горната коремна област, коремна болезненост, аноректален дискомфорт, запек, сухота в устата, дискомфорт в епигастриума, ерозивен дуоденит, оригване, гастроезофагеална рефлуксна болест, гингивит, глосит, одинофагия, остър панкреатит, пептична язва, ректален кръвоизлив
Хепатобилиарни нарушения	нечести	хепатит, чернодробна стеатоза, алкохолен хепатит, чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести нечести	обрив акне, алопеция, акнеiformен дерматит, суха кожа, еритема, лицева атрофия, хиперхидроза, липоатрофия, придобита липодистрофия, липохипертрофия, нощни изпотявания, прурито, сърбеж, генерализиран сърбеж, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, обрив със сърбеж, кожна лезия, уртикария, ксеродерма, синдром на Stevens-Johnson, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	нечести	артралгия, артрит, болка в гърба, болка в хълбока, костно-мускулна болка, миалгия, болка в шията, остеопения, болка в крайниците, тендонит, рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	нечести	бъбречна недостатъчност, нефрит, нефролитиаза, никтурия, бъбречна киста, бъбречно увреждане, тубулоинтерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия, менопаузни симптоми
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести нечести	астения, умора, пирексия дискомфорт в гърдите, втрисане, оток на лицето, увеличение на мастната тъкан, усещане за нервност, общо неразположение, субмандибуларно образуване, периферен оток, болка

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Изследвания	чести	повишена аланин аминотрасфераза, атипични лимфоцити, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени триглицериди в кръвта, повишена липаза, повишена панкреатична амилаза в кръвта
	нечести	намален абсолютен брой на неутрофилите, повишена алкална фосфатаза, намален албумин в кръвта, повишена кръвна амилаза, повишен кръвен билирубин, повишен холестерол в кръвта, повишен креатинин в кръвта, повишена кръвна захар, повишен уреен азот в кръвта, повишена креатининфосфокиназа, повишена кръвна захар на гладно, захар в урината, повишени липопротеини с висока плътност, повишено международно нормализирано съотношение, повишени липопротеини с ниска плътност, намален брой тромбоцити, еритроцити в урината, повишена обиколка на талията, повишено тегло, намален брой бели кръвни клетки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	нечести	инцидентно предозиране

Описание на избрани нежелани реакции

При проучвания на ралтегравир 400 mg два пъти дневно са съобщени злокачествени заболявания при вече лекувани и нелекувани пациенти, които са започнали лечение с ралтегравир заедно с други антиретровирусни средства. Видовете и честотата на отделните злокачествени заболявания са такива, каквито се очакват при популация с висока степен на имунен дефицит. Рискът от развитие на злокачествени заболявания в тези проучвания е сходен в групите на ралтегравир и в групите, получавали сравнителни продукти.

При пациенти, лекувани с ралтегравир, са наблюдавани отклонения в лабораторните резултати на креатинин киназата от степен 2-4. Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза. Да се използва с повишено внимание при пациенти, които са имали миопатия или рабдомиолиза в миналото или имат някакви предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези състояния (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване и/или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата не е известна (вж. точка 4.4).

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, съобщаваното

време до настъпването варира и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

За всяка от следните клинични нежелани реакции има поне един сериозен случай: генитален херпес, анемия, синдром на имунна реконституция, депресия, психично нарушение, опит за самоубийство, гастрит, хепатит, бъбречна недостатъчност, инцидентно предозиране.

В клинични проучвания на провеждали лечение пациенти, обрив, независимо от причината, се наблюдава по-често при схемите, съдържащи ралтегравир и дарунавир, в сравнение с тези, съдържащи ралтегравир без дарунавир или дарунавир без ралтегравир. С подобна честота се появява обрив, считан от изследователя за свързан с лекарството. Коригираната спрямо експозицията честота на обрива (всички причинители) е съответно 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а за обрив свързан с лекарството е съответно 2,4, 1,1 и 2,3 на 100 ПГ. Наблюдаваните в клинични проучвания обриви са леки до умерени по тежест и не са свързани с прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Пациенти, коинфектирани с хепатит В и/или с хепатит С вирус

При клинични изпитвания 79 пациенти коинфектирани с хепатит В, 84 коинфектирани с хепатит С и 8 пациенти коинфектирани с хепатит В и С са лекувани с ралтегравир в комбинация с други средства за HIV-1. Като цяло, профилът на безопасност на ралтегравир при пациенти с хепатит В и/или хепатит С коинфекция е подобен на този при пациенти без коинфекция с хепатит В и/или хепатит С, макар че честотата на отклоненията в АСАТ и АЛАТ понякога е по-висока в подгрупата на коинфектираните с хепатит В и/или хепатит С вирус.

На 96-та седмица, при вече лекувани пациенти отклонения в лабораторните показатели от степен 2 или по-висока, които представляват влошаване на степента спрямо изходните нива на АСАТ, АЛАТ или общ билирубин, възникват съответно при 29 %, 34 % и 13 % от коинфектираните пациенти, лекувани с ралтегравир, в сравнение с 11 %, 10 % и 9 % от всички останали лекувани с ралтегравир пациенти. На 240-та седмица, при нелекувани пациенти отклонения в лабораторните показатели от степен 2 или по-висока, които представляват влошаване на степента спрямо изходните нива на АСАТ, АЛАТ или общ билирубин, възникват съответно при 22 %, 44 % и 17 % от коинфектираните пациенти, лекувани с ралтегравир, в сравнение с 13 %, 13 % и 5 % от всички останали, лекувани с ралтегравир пациенти.

Педиатрична популация

ISENTRESS 600 mg таблетки не са проучвани при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Деца и юноши на възраст от 2 до 18 години

В изпитването IMPAACT P1066 ралтегравир два пъти дневно е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 126 деца и юноши на възраст 2 до 18 години, инфектирани с HIV-1 и лекувани преди това с антиретровирусни средства (вж. точки 5.1 и 5.2). 96 от 126-те пациенти са получавали препоръчителната доза ралтегравир два пъти дневно.

При тези 96 деца и юноши честотата, типът и тежестта на свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции до 48-та седмица, са сравними с наблюдаваните при възрастни.

Един пациент е развил свързани с лекарствения продукт нежелани реакции от степен 3 – психомоторна хиперактивност, необичайно поведение и инсомния; един пациент е развил свързан с лекарствения продукт сериозен алергичен обрив от 2-ра степен.

Един пациент е развил свързани с лекарствения продукт лабораторни отклонения на АСАТ от степен 4 и на АЛАТ от степен 3, оценени като сериозни.

Кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до 2 години

В изпитването IMPAАСТ P1066 ралтегравир е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 26 кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до 2 години, инфектирани с HIV-1 (вж. точки 5.1 и 5.2).

При тези 26 кърмачета и малки деца честотата, типът и тежестта на свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции до 48-та седмица са сравними с наблюдаваните при възрастни.

Един пациент е развил свързан с лекарствения продукт сериозен алергичен обрив от 3-та степен, което е довело до прекратяване на лечението.

Новородени с експозиция на HIV-1

Подходящи за включване в изпитването IMPAАСТ P1110 (вж. точка 5.2) са кърмачета в поне 37-ма гестационна седмица и с телесно тегло поне 2 kg. Шестнадесет (16) новородени са получили 2 дози Isentress през първите 2 седмици от живота си и 26 новородени са получили дневни дози в продължение на 6 седмици, като всички са проследявани за период от 24 седмици. Няма клинично свързани с лекарствения продукт нежелани реакции, а има три свързани с лекарствения продукт нежелани отклонения при лабораторните показатели (една преходна неутропения от степен 4 при участник, получаващ профилактика със зидовудин, за предпазване от предаване на HIV от майка на дете и две на повишен билирубин (всяко едно, степен 1 и степен 2) не са счетени за сериозни и не са изисквали специфична терапия).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специална информация за лечение при предозиране с ралтегравир.

При предозиране е добре да се предприемат стандартните поддържащи мерки, като изчистване на неабсорбирания материал от стомашно-чревния тракт, клинично проследяване (включително електрокардиограма) и при нужда - назначаване на поддържащо лечение. Трябва да се има предвид, че в клиничната практика ралтегравир се използва под формата на калиева сол. Не е известно до каква степен ралтегравир подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, интегразни инхибитори, АТС код: J05AJ01.

Механизъм на действие

Ралтегравир е интегразен инхибитор, активен срещу човешки имунодефицитен вирус (HIV-1). Ралтегравир потиска каталитичната активност на интегразата, HIV-кодиран ензим, необходим за вирусната репликация. Потискането на интегразата предотвратява ковалентното включване, или интегриране, на HIV генома в генома на клетката-гостоприемник. HIV геномите, които не могат да се интегрират, не могат да насочват продукцията на нови инфекциозни вирусни частици, така че, потискайки интеграцията, се пречи на развитието на вирусната инфекция.

Антивирусна активност *in vitro*

Ралтегравир в концентрация 31 ± 20 nM води до 95 % потискане (IC_{95}) на HIV-1 репликацията (отнася се за нетретирана, инфектирана с вирус култура) в култури от човешки Т-лимфоидни клетки, инфектирани с адаптирания към клетъчна линия HIV-1 вариант H9IIIВ. Освен това, ралтегравир инхибира вирусната репликация в култури от митоген-активирани човешки мононуклеари от периферна кръв, инфектирани с различни, предимно клинични изолати на HIV-1, в това число изолати от 5 не-В подвида и изолати, резистентни на инхибитори на обратната транскриптаза и протеазни инхибитори. При едноциклов инфекционен метод ралтегравир потиска инфектирането на 23 HIV изолати, представляващи 5 не-В подвида и 5 циркулиращи рекомбинантни форми с IC_{50} стойности в диапазона от 5 до 12 nM.

Резистентност

Повечето вируси, изолирани от пациенти, третирани неуспешно с ралтегравир, имат високи нива на резистентност към ралтегравир, в резултат от възникването на две или повече интегразни мутации. Повечето имат ключова мутация в аминокиселина 155 (N155 е променена на H), аминокиселина 148 (Q148 е променена на H, K или R) или аминокиселина 143 (Y143 е променена на H, C или R), заедно с една или повече допълнителни интегразни мутации (напр., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Ключовите мутации намаляват вирусната възприемчивост към ралтегравир, а добавянето на други мутации води до допълнително намаляване на вирусната възприемчивост. Факторите, които намаляват вероятността за развитие на резистентност, включват по-ниски изходни стойности на вирусно натоварване и употребата на други антиретровирусни средства. Мутациите водещи до резистентност към ралтегравир обикновено водят и до резистентност към интегразния инхибитор елвитегравир. Мутациите в аминокиселина 143 водят до по-висока резистентност към ралтегравир в сравнение с елвитегравир, а E92Q мутацията води до по-висока резистентност към елвитегравир в сравнение с ралтегравир. Вирусите, носители на мутация в аминокиселина 148, заедно с една или повече други мутации, водещи до резистентност към ралтегравир, може също да имат клинично значима резистентност към долутегравир.

Клиничен опит

Данните за ефикасност на ралтегравир се базират на анализи на 96-седмични данни от две рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания (BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2, протоколи 018 и 019) при провеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV възрастни пациенти, и анализ на 240-седмични данни от рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване, (STARTMRK, протокол 021) при непровеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти, както и на анализи на 96-седмични данни от рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване (ONCEMRK, протокол 292) при непровеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV 1 възрастни пациенти.

Ефикасност

Провеждали лечение възрастни пациенти (400 mg два пъти дневно)

BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 (многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания) оценяват безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно срещу плацебо в комбинация с оптимизирана основна терапия (OOT), при инфектирани с HIV пациенти на възраст 16 и повече години с документирана резистентност към поне едно лекарство от всеки от 3-те класа (НИОТ, ННИОТ, ПИ) антиретровирусни продукти. Преди рандомизиране, OOT се избират от изследователя въз основа на предходната терапевтична анамнеза на пациента и изходно изследване за генотипна и фенотипна вирусна резистентност.

Демографските данни за пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики са сравними между групите, получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно и плацебо.

Пациентите са имали предходна експозиция към брой антиретровирусни продукти с медиана 12 за брой години с медиана 10. При ООТ са използвани антиретровирусни терапии (АРТ) с медиана 4.

Резултати от 48-седмичен и 96-седмичен анализ

Резултатите от сборните проучвания BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 (седмица 48 и седмица 96) при пациенти, лекувани с препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно, са представени на Таблица 2.

Таблица 2
Резултати за ефикасност на седмица 48 и седмица 96

BENCHMRK 1 и 2 сборни Параметър	48 седмици		96 седмици	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)
Процент HIV РНК < 400 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Характеристика на изходно ниво [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 копия/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 и	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Оценка на чувствителността (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 и повече	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Процент HIV РНК < 50 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Характеристика на изходно ниво [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 копия/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 и	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Оценка на чувствителността (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 и повече	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Средна промяна на CD4 клетките (95 % CI), клетки/mm³				
Всички пациенти [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Характеристика на изходно ниво [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 копия/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 и	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)

BENCHMRK 1 и 2 сборни Параметър		48 седмици		96 седмици	
		Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)
Оценка на чувствителността (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 и повече		125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват предварително, след това се третират като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95 % доверителен интервал (CI).

‡ При анализ по прогностични фактори, пациентите с вирусологичен неуспех се анализират като част от пациентите с < 400 и 50 копия/ml в края на лечението. За средната промяна в броя на CD4 при пациенти с вирусологичен неуспех в анализа е взета предвид изходната стойност.

§ Оценката на генотипната чувствителност (GSS) се определя като общи перорални АРТ при оптимизирана основна терапия (ООТ), към които вирусен изолат от пациента показва генотипна чувствителност, според изследвания за генотипна резистентност. Използване на енфувиртид за ООТ при нелекувани предварително с енфувиртид пациенти се брои за едно лекарство при ООТ. Също така, използването на дарунавир за ООТ при нелекувани предварително с дарунавир пациенти се брои за едно лекарство при ООТ.

С ралтегравир се постига вирусологичен отговор (при използване на подхода незавършен = неуспешен) от HIV РНК < 50 копия/ml при 61,7 % от пациентите на седмица 16 и 62,1 % на седмица 48 и 57,0 % на седмица 96. Някои пациенти развиват вирусологичен ребаунд между 16-та и 96-та седмица. Факторите, свързани с неуспех включват висок вирусен товар на изходно ниво и ООТ, която не включва нито едно мощно активно средство.

Преминаване на ралтегравир (400 mg два пъти дневно)

Проучванията SWITCHMRK 1 & 2 (Протоколи 032 и 033) оценяват инфектирани с HIV пациенти, получаващи потискащо (скрининг HIV РНК < 50 копия/ml; стабилна схема > 3 месеца) лечение с лопинавир 200 mg (+) ритонавир 50 mg 2 таблетки два пъти дневно плюс не по-малко от 2 нуклеозидни инхибитора на обратна транскриптаза и рандомизирани в отношение 1:1 за продължаване на лопинавир (+) ритонавир 2 таблетки два пъти дневно (съответно n=174 и n=178) или заместване на лопинавир (+) ритонавир с ралтегравир 400 mg два пъти дневно (съответно n=174 и n=176). Пациенти с предхождаща анамнеза за неуспешно вирусологично лечение не са изключени и броят на предходните антиретровирусни лечения не е ограничен.

Тези проучвания са прекратени след първичния анализ на ефикасността в седмица 24, тъй като те не успяват да демонстрират неинфериорност на ралтегравир в сравнение с лопинавир (+) ритонавир. И в двете проучвания към седмица 24, потискане на HIV РНК до по-малко от 50 копия/ml се поддържа в 84,4 % от групата на ралтегравир в сравнение с 90,6 % от групата на лопинавир (+) ритонавир, (Незавършили = неуспешно лекувани). Вижте точка 4.4 относно необходимостта за прилагане на ралтегравир с други две активни вещества.

Нелекувани възрастни пациенти (400 mg два пъти дневно)

STARTMRK (многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване) прави оценка на безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно срещу ефавиренц 600 mg преди лягане, в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат, при нелекувани, инфектирани с HIV пациенти с HIV РНК > 5 000 копия/ml. Рандомизацията е стратифицирана по скринираните нива на HIV РНК (≤50 000 копия/ml; и > 50 000 копия/ml) и по хепатит В или С статус (положителен или отрицателен).

Демографските данни на пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики между двете групи – получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно и ефавиренц 600 mg преди лягане, са сравними.

Резултати от анализи на 48-та седмица и 240-та седмица

По отношение на първичната крайна точка за ефикасност, частта от пациенти, постигащи HIV РНК < 50 копия/ml в седмица 48, е 241/280 (86,1 %) в групата на ралтегравир и 230/281 (81,9 %) в групата на ефавиренц. Разликата между лечението (ралтегравир – ефавиренц) е 4,2 % със съответен 95 % CI от (-1,9, 10,3), което означава, че ралтегравир е неинфериорен по отношение на ефавиренц (p-стойност за неинфериорност < 0,001). В седмица 240, разликата между лечението (ралтегравир – ефавиренц) е 9,5 % със съответен 95 % CI от (1,7, 17,3). Резултатите от седмица 48 и седмица 240 за пациенти на препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно от изпитването STARTMRK са показани на Таблица 3.

Таблица 3
Резултати за ефикасност на седмица 48 и седмица 240

Изпитване STARTMRK	Седмица 48		Седмица 240	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)
Процент HIV РНК < 50 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Исходна характеристика [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 копия/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
брой CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 и ≤ 200 клетки/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 клетки/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Вирусен подвид клон В	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
не-клон В	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Средна промяна на CD4 клетки (95 % CI), клетки/mm³				
Всички пациенти [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Исходна характеристика [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 копия/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
брой CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)

Изпитване STARTMRK	Седмица 48		Седмица 240	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)
> 50 и ≤ 200 клетки/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 клетки/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Вирусен подвид клон В	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
не-клон В	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват предварително, след това се третира като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95 % доверителен интервал (CI).

‡ При анализ по прогностични фактори, пациентите с вирусологичен неуспех се анализират като част от пациентите с < 50 и 400 копия/ml в края на лечението. За средната промяна в броя на CD4 при пациенти с вирусологичен неуспех в анализа е взета предвид изходната стойност.

Забележка: Анализът се базира на всички налични данни.

Ралтегравир и ефавиренц се прилагат с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат.

Нелекувани възрастни пациенти (1 200 mg [2 x 600 mg] веднъж дневно)

ONCEMRK (многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, активно контролирано изпитване; Протокол 292) прави оценка на безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат срещу ралтегравир 400 mg два пъти дневно, в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат, при инфектирани с HIV нелекувани пациенти с HIV РНК > 1 000 копия/ml. Рандомизацията е стратифицирана по скринираните нива на HIV РНК (≤100 000 копия/ml; и > 100 000 копия/ml) и по хепатит В или С статус (положителен или отрицателен).

Демографските данни на пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики между двете групи – получаващи ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно и ралтегравир 400 mg два пъти дневно, са сравними.

Резултати от анализи на седмица 48 и седмица 96

По отношение на първичната крайна точка за ефикасност, частта от пациенти, постигащи HIV РНК < 40 копия/ml на седмица 48, е 472/531 (88,9 %) в групата на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно и 235/266 (88,3 %) в групата на ралтегравир 400 mg два пъти дневно. Разликата между лечението (ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно – ралтегравир 400 mg два пъти дневно) е 0,5 % със съответен 95 % CI от (-4,2, 5,2), което означава, че ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно е неинфериорен по отношение на ралтегравир 400 mg два пъти дневно.

На седмица 96 частта пациенти, постигащи HIV РНК < 40 копия/ml е 433/531 (80,1 %) в групата на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно и 213/266 (80,1 %) в групата на ралтегравир 400 mg два пъти дневно. Разликата между лечението (ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно – ралтегравир 400 mg два пъти дневно) е 1,5 % със съответен 95 % CI от (-4,4; 7,3). Резултатите от седмица 48 и седмица 96 от изпитването ONCEMRK са показани на Таблица 4.

Таблица 4

Резултати за ефикасност на седмица 48 и седмица 96

Изпитване ONCEMRK	Седмица 48		Седмица 96	
	Ралтегравир 600 mg (1 200 mg веднъж дневно) (N = 531)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 266)	Ралтегравир 600 mg (1 200 mg веднъж дневно) (N = 531)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 266)

Процент HIV-РНК < 40 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	88,9 (85,9, 91,4)	88,3 (83,9, 91,9)	81,5 (78,0, 84,8)	80,1 (74,8, 84,7)
Изходна характеристика[‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/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 копия/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)
брой CD4 ≤ 200 клетки/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 клетки/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)
Вирусен подвид клон В	94,6 (91,4, 96,8)	93,7 (89,0, 96,8)	90,0 (86,0, 93,2)	88,9 (83,0, 93,3)
не-клон В	93,6 (89,1, 96,6)	93,2 (84,9, 97,8)	89,5 (84,1, 93,6)	94,4 (86,2, 98,4)
Средна промяна на CD4 клетки (95 % CI), клетки/mm³				
Всички пациенти [†]	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Изходна характеристика[‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
≤ 100 000 копия/ml	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
брой CD4 ≤ 200 клетки/mm ³	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
> 200 клетки/mm ³	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)
Вирусен подвид клон В	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
не-клон В	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)

[†] Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват предварително, след това се третират като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95 % доверителен интервал (CI).

[‡] При анализ по прогностични фактори, пациентите с вирусологичен неуспех се анализират като част от пациентите с < 40 копия/ml в края на лечението. За средната промяна в броя на CD4 при пациенти с вирусологичен неуспех в анализа е взета предвид изходната стойност.

Ралтегравир 1 200 mg QD и ралтегравир 400 mg BID се прилагат с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Както е демонстрирано при здрави доброволци, на които са приложени еднократни перорални дози ралтегравир на гладно, ралтегравир се абсорбира бързо, с t_{max} около 3 часа след прием на дозата. AUC и C_{max} на ралтегравир се повишават пропорционално на дозата в диапазон от 100 mg до 1 600 mg. $C_{12\text{ hr}}$ на ралтегравир се повишава пропорционално на дозата в диапазон от 100 до 800 mg и малко по-малко от пропорционално на дозата в диапазона 100 mg до 1 600 mg.

При прилагане два пъти дневно, фармакокинетичното стационарно състояние се постига бързо, приблизително през първите 2 дни от прилагането. Кумулирането при AUC и C_{max} е малко до липсващо, като има данни за леко кумулиране при $C_{12\text{ hr}}$. Абсолютната бионаличност на ралтегравир не е определена.

Ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно също се абсорбира бързо с медиана на T_{max} ~1,5 до 2 часа на гладно и генерира по-остър пик на абсорбция с тенденция към по-висока C_{max} , в сравнение с ралтегравир два пъти дневно (1 x 400 mg таблетка два пъти дневно). В допълнение, по отношение на лекарствената форма на ралтегравир 400 mg, лекарствената форма на ралтегравир 600 mg използвана при схема на прилагане 1 200 mg (2 x 600 mg) веднъж дневно има по-висока относителна бионаличност (от 21 до 66 %). Веднъж абсорбирани, и двете лекарствени форми на ралтегравир показват сходна системна фармакокинетика. При пациентите след прилагане на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, AUC₀₋₂₄ в стационарно състояние е 53,7 h·μM, C_{24} е 75,6 nM, и медианата на T_{max} е 1,50 часа.

Ралтегравир 400 mg два пъти дневно може да се приема със или без храна. При основните изпитвания за безопасност и ефикасност при инфектирани с HIV пациенти, ралтегравир е прилаган независимо от храната. Многократното приложение на ралтегравир след умерено богата на мазнини храна не повлиява AUC на ралтегравир в клинично значима степен, като се

повишава с 13 % по отношение на прием на гладно. $C_{12\text{ hr}}$ на ралтегравир е с 66 % по-висока и C_{max} е с 5 % по-висока след умерено богата на мазнини храна в сравнение с прием на гладно. Прилагането на ралтегравир след богата на мазнини храна повишава AUC и C_{max} близо 2 пъти и повишава $C_{12\text{ hr}}$ до 4,1 пъти. Приложението на ралтегравир след бедна на мазнини храна намалява AUC и C_{max} съответно с 46 % и 52 %, а $C_{12\text{ hr}}$ по същество не се променя. Изглежда храната увеличава фармакокинетичната вариабилност по отношение приема на гладно.

Ралтегравир 600 mg таблетки (2 x 600 mg веднъж дневно) може да се приема със или без храна. В проучване с единична доза за ефекта на храната се показва, че при 1 200 mg веднъж дневно има подобен или по-малък ефект на храната в сравнение с 400 mg два пъти дневно, когато се прилага с богата на мазнини и с ниска на мазнини храна. Приложението на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с бедна на мазнини храна намалява $AUC_{0\text{-last}}$ с 42 %, намалява C_{max} с 52 % и намалява $C_{24\text{ hr}}$ с 16 %. Приложението с богата на мазнини храна води до увеличаване на $AUC_{0\text{-last}}$ с 1,9 %, намаляване в C_{max} с 28 % и намаляване в $C_{24\text{ hr}}$ с 12 %.

Като цяло се наблюдава значителна вариабилност във фармакокинетиката на ралтегравир. За проследената в BENCHMRK 1 и 2 $C_{12\text{ hr}}$, коефициентът на вариация (CV) за интериндивидуална вариабилност = 212 % и CV за интраиндивидуална вариабилност = 122 %. Причините за вариабилност могат да включват разлики при едновременното приложение с храна и едновременно прилагани лекарства.

Разпределение

Ралтегравир се свързва приблизително 83 % с плазмените протеини при хора в диапазон на концентрацията от 2 до 10 μM .

Ралтегравир лесно преминава през плацентата при плъхове, но не прониква в значителна степен в мозъка.

При две проучвания на инфектирани с HIV-1 пациенти, получавали ралтегравир 400 mg два пъти дневно, ралтегравир се открива веднага в цереброспиналната течност. При първото проучване (n=18), медианата на концентрацията в цереброспиналната течност е била 5,8 % (диапазон от 1 до 53,5 %) от съответната плазмена концентрация. При второто проучване (n=16), медианата на концентрацията в цереброспиналната течност е била 3 % (диапазон от 1 до 61 %) от съответната плазмена концентрация. Медианите на тези съотношения са приблизително от 3 до 6 пъти по-ниски от свободната фракция на ралтегравир в плазмата.

Биотрансформация и екскреция

Апаратният терминален полуживот на ралтегравир е приблизително 9 часа, с по-кратка α -фаза на полуживот (~1 час), която съставлява голяма част от AUC. След прилагане на доза радиоизотопно маркиран ралтегравир перорално, приблизително 51 и 32 % от дозата се екскретират съответно във фекалиите и урината. Според наблюденията при предклиничните проучвания във фекалиите има само ралтегравир, по-голямата част от който вероятно е получена в резултат на хидролиза на ралтегравир-глюкуронид, секретирани в жлъчката. Два компонента, а именно ралтегравир и ралтегравир-глюкуронид, се откриват в урината и съставляват съответно около 9 и 23 % от дозата. Основното циркулиращо съединение е ралтегравир и той представлява приблизително 70 % от общата радиоактивност; останалата радиоактивност в плазмата се дължи на ралтегравир-глюкуронид. Проучванията с изоформ-селективни химически инхибитори и с ДНК-експресирана UDP-глюкуронозилтрансфераза (UGT) показват, че UGT1A1 е основният ензим, участващ в образуването на ралтегравир-глюкуронид. Така, данните показват, че основният механизъм за клирънс на ралтегравир при хора е UGT1A1-медирано глюкурониране.

UGT1A1 полиморфизъм

При сравнение на 30 лица с генотип *28/*28 с 27 лица с див тип генотип, средното геометрично съотношение (90 % CI) на AUC е 1,41 (0,96, 2,09) и средното геометрично съотношение на $C_{12\text{ hr}}$

е 1,91 (1,43, 2,55). Не се налага корекция на дозата при лица с понижена UGT1A1 активност, поради генетичен полиморфизъм.

Специални популации

Педиатрична популация

Проучване за сравнение на лекарствени форми при здрави възрастни доброволци показва, че таблетката за дъвчене и гранулите за перорална суспензия имат по-висока перорална бионаличност в сравнение с таблетката от 400 mg. В това проучване, приложението на таблетките за дъвчене с богата на мазнини храна води до средно 6 % понижаване на AUC, 62 % понижаване на C_{max} и 188 % повишаване на C_{12hr} в сравнение с приложението на гладно. Приложението на таблетките за дъвчене с богата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на ралтегравир в клинично значима степен и таблетките за дъвчене могат да се прилагат независимо от приема на храна. Не е проучван ефектът на храната върху гранулите за перорална суспензия.

В таблица 5 са показани фармакокинетичните параметри на таблетките от 400 mg, на таблетките за дъвчене и на гранулите за перорална суспензия в зависимост от телесното тегло.

Таблица 5

Фармакокинетични параметри на ралтегравир в изпитването IMPAACT P1066 след приложението му в дозите, препоръчани в точка 4.2 (изключва новородени)

Телесно тегло	Лекарствена форма	Доза	N*	Средна геометрична стойност (%CV†) на AUC _{0-12hr} (µM*час)	Средна геометрична стойност (%CV†) на C _{12hr} (nM)
≥ 25 kg	Филмирана таблетка	400 mg два пъти дневно	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Таблетка за дъвчене	Дозиране въз основа на телесното тегло, вижте таблиците за дозиране на таблетките за дъвчене	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 до < 25 kg	Таблетка за дъвчене	Дозиране въз основа на телесното тегло, вижте таблиците за дозиране на таблетките за дъвчене	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 до < 20 kg	Перорална суспензия	Дозиране въз основа на телесното тегло, вижте таблицата за дозиране на гранулите за перорална суспензия	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)
*Брой пациенти с интензивни фармакокинетични (РК) резултати при окончателната препоръчителна доза.					
†Геометричен коефициент на вариация.					

Старческа възраст

Не се наблюдава клинично значим ефект на възрастта върху фармакокинетиката на ралтегравир при изпитваната възрастова група с ралтегравир 400 mg два пъти дневно. Не се наблюдава клинично значим ефект на възрастта върху фармакокинетиката на ралтегравир при изпитваната възрастова група в ONCEMRK с ралтегравир 1 200 mg (2 x 600 mg) веднъж дневно.

Пол, раса и ИТМ

При възрастни няма клинично значима разлика във фармакокинетиката, дължаща се на пол, раса или индекс за телесна маса (ИТМ) при ралтегравир 400 mg два пъти дневно и няма отбелязан клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ралтегравир. Популационният РК анализ също показва, че пол, раса или индекс за телесна маса (ИТМ) при ралтегравир 1 200 mg (2x 600 mg) веднъж дневно не са клинично значими.

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на непроменен лекарствен продукт е второстепенен път за елиминиране. При възрастни няма клинично значими фармакокинетични разлики между пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и здрави индивиди (вж. точка 4.2 на КХП 400 mg два пъти дневно). Тъй като не е известно доколко ралтегравир подлежи на диализа, трябва да се избягва прилагане преди диализна сесия. Няма проведено изпитване за бъбречно увреждане с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, но въз основа на резултатите при ралтегравир 400 mg два пъти дневно, не се очаква клинично значим ефект.

Чернодробно увреждане

Ралтегравир се елиминира основно чрез глюкуронидиране в черния дроб. При възрастни няма клинично значими фармакокинетични разлики между пациенти с умерена чернодробна недостатъчност и здрави индивиди. Ефектът на тежката чернодробна недостатъчност върху фармакокинетиката на ралтегравир не е проучен (вж. точки 4.2 и 4.4 на КХП 400 mg два пъти дневно). Няма проведено изпитване за чернодробно увреждане с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, но въз основа на резултатите при ралтегравир 400 mg два пъти дневно, не се очаква клинично значим ефект за леко и умерено чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са неклинични токсикологични изпитвания с ралтегравир, включително конвенционални изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, токсичност върху развитието и ювенилна токсичност при мишки, плъхове, кучета и зайци. Ефектът при нива на експозиция, значително по-големи от клиничните, не показват особен риск при хора.

Мутагенност

Няма данни за мутагенност или генотоксичност при *in vitro* изследвания на микробната мутагенеза (Ames), *in vitro* алкално пречистващ анализ за разпад на ДНК и *in vitro* и *in vivo* проучвания за хромозомни аберации.

Канцерогенност

Проучванията за канцерогенност на ралтегравир при мишки не показват канцерогенен потенциал. При най-високите дозови нива, 400 mg/kg/дневно при жени и 250 mg/kg/дневно при мъже, експозицията в целия организъм е подобна на тази при клинични дози от 1 200 mg/веднъж дневно. При плъхове, тумори на носа/назофаринкса (сквамозно клетъчен карцином) се установяват при 300 и 600 mg/kg/дневно при женските и при 300 mg/kg/дневно при мъжките животни. Тази неоплазия може да е резултат от локалното отлагане и/или аспирация на лекарството върху лигавицата на носа/назофаринкса по време на пероралния прием на дозата и последващото хронично възпаление и зачервяване; вероятно тя е с ограничена релевантност относно планираното клинично използване. При NOAEL, експозицията в цялото тяло е подобна на тази при клинична доза от 1 200 mg веднъж дневно.

Резултатите от стандартните генотоксични проучвания за оценяване на мутагенността и кластогенността са отрицателни.

Токсичност върху развитието

Ралтегравир не е бил тератогенен по време на експерименталните изпитвания за токсичност при плъхове и зайци. Според стойностите на $AUC_{0-24 \text{ hr.}}$, леко повишение в честотата на случаите със свръхбройни ребра, отклонение от нормалния процес на развитие, се наблюдава при фетусите на женски плъхове при експозиция с ралтегравир, приблизително 4,4-кратно по-висока от тази при хора при препоръчаната доза при хора (RHD). Не са наблюдавани ефекти върху развитието при експозиция 3,4-кратно по-висока от тази при хора при RHD. Подобни находки не са наблюдавани при зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

- Микрокристална целулоза
- Хипромелоза 2910
- Магнезиев стеарат
- Кроскармелоза натрий

Филмово покритие

- Лактоза монохидрат
- Хипромелоза 2910
- Титанов диоксид
- Триацетин
- Жлезен оксид, жълт
- Черен железен оксид

Таблетката също може да съдържа следи от карнаубски восък.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката плътно затворена, със сушителя, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова капачка, запечатваща лентичка и сушител силика гел.

Предлагат се два вида опаковки: 1 бутилка по 60 таблетки и съставна опаковка, съдържаща 180 (3 бутилки по 60) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 декември 2007 г.
Дата на последно подновяване: 14 май 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 25 mg таблетки за дъвчене
ISENTRESS 100 mg таблетки за дъвчене

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 25 mg ралтегравир (raltegravir) (като калиева сол).
Всяка таблетка за дъвчене съдържа 100 mg ралтегравир (raltegravir) (като калиева сол).

Помощни вещества с известно действие 25 mg

Всяка таблетка за дъвчене съдържа до: 0,54 mg фруктоза, 0,47 mg аспартам (E 951), 3,5 mg захароза и 1,5 mg сорбитол (E 420).

Помощни вещества с известно действие 100 mg

Всяка таблетка за дъвчене съдържа до: 1,07 mg фруктоза, 0,93 mg аспартам (E 951), 7 mg захароза и 2,9 mg сорбитол (E 420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене

Таблетка за дъвчене 25 mg

Бледожълта, кръгла таблетка за дъвчене с корпоративното лого на MSD от едната страна и надпис „473” от другата.

Таблетка за дъвчене 100 mg

Бледооранжева, елипсовидна таблетка за дъвчене с делителна черта от двете страни с корпоративното лого на MSD и надпис „477” от едната страна, и без надпис от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози от 50 mg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ISENTRESS е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечението на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1) (вж. точки 4.2, 4.4, 5.1 и 5.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

ISENTRESS трябва да се използва в комбинация с други активни антиретровирусни терапии (ART) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Максималната доза на таблетките за дъвчене е 300 mg два пъти дневно.

Нито таблетките за дъвчене, нито гранулите за перорална суспензия трябва да бъдат заменени с таблетките от 400 или таблетките от 600 mg (вж. точка 5.2), тъй като лекарствените форми

имат различни фармакокинетични профили. Таблетките за дъвчене и гранулите за перорална суспензия не са проучвани при инфектирани с HIV юноши (12 до 18 години) или възрастни.

Педиатрична популация

Деца с телесно тегло поне 11 kg: дозата на таблетките за дъвчене, която е въз основа на телесното тегло може да достигне до максимална доза 300 mg два пъти дневно, както е показано в таблици 1 и 2. Предлагат се таблетки за дъвчене от 25 mg и от 100 mg с делителна черта.

Вижте точка 5.2 относно ограничените данни въз основа на които са тези препоръчителни дози.

Таблица 1

Препоръчителна доза* на ISENTRESS таблетки за дъвчене при педиатрични пациенти с телесно тегло поне 25 kg

Телесно тегло (kg)	Доза	Брой таблетки за дъвчене
25 до < 28	150 mg два пъти дневно	1,5 x 100 mg [†] два пъти дневно
28 до < 40	200 mg два пъти дневно	2 x 100 mg два пъти дневно
поне 40	300 mg два пъти дневно	3 x 100 mg два пъти дневно

*Препоръчителното дозиране, което е въз основа на телесното тегло при таблетките за дъвчене се базира приблизително на доза от 6 mg/kg два пъти дневно (вж. точка 5.2).
[†]Таблетката за дъвчене от 100 mg може да бъде разделена на две равни дози от 50 mg. Все пак, счупването на таблетките трябва да се избягва, когато е възможно.

При възраст поне 4 седмици и телесно тегло поне 3 kg до < 25 kg: дозата е въз основа на телесното тегло, както е показано в таблица 2.

При пациенти с телесно тегло между 11 и 20 kg, може да се използват или гранулите за перорална суспензия или таблетките за дъвчене, както е показано в таблица 2. Пациентите може да останат на терапия с пероралната суспензия докато тяхното тегло е под 20 kg. За съответното дозиране, вижте таблица 2 (вж. точка 5.1).

Таблица 2

Препоръчителна доза* на ISENTRESS гранули за перорална суспензия и таблетки за дъвчене при педиатрични пациенти на възраст поне 4 седмици и с телесно тегло от 3 до 25 kg

Телесно тегло (kg)	Обем (доза) суспензия, който да бъде приложен	Брой таблетки за дъвчене
3 до < 4	2,5 ml (25 mg) два пъти дневно	
4 до < 6	3 ml (30 mg) два пъти дневно	
6 до < 8	4 ml (40 mg) два пъти дневно	
8 до < 11	6 ml (60 mg) два пъти дневно	
11 до < 14 [†]	8 ml (80 mg) два пъти дневно	3 x 25 mg два пъти дневно
14 до < 20 [†]	10 ml (100 mg) два пъти дневно	1 x 100 mg два пъти дневно
20 до < 25		1,5 x 100 mg [‡] два пъти дневно

*Препоръчителното дозиране, което е въз основа на телесното тегло при таблетките за дъвчене и пероралната суспензия в 10 ml вода се базира приблизително на доза от 6 mg/kg два пъти дневно (вж. точка 5.2).
[†]При телесно тегло между 11 и 20 kg която и да е от двете лекарствени форми може да бъде използвана. Забележка: Предлагат се таблетки за дъвчене от 25 mg и 100 mg.
[‡]Таблетката за дъвчене от 100 mg може да бъде разделена на две равни дози от 50 mg. Все пак, счупването на таблетките трябва да се избягва, когато е възможно.

Няма налични данни за недоносени новородени. Употребата на ISENTRESS не се препоръчва при недоносени новородени.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да спазват назначените прегледи, тъй като дозировката на ISENTRESS трябва да се коригира в зависимост от растежа на детето.

Налични допълнителни лекарствени форми и количества на активното вещество ISENTRESS се предлага също и под формата на таблетки от 400 mg и под формата на гранули за перорална суспензия. За допълнителна информация относно дозировката на таблетките от 400 kg и таблетките за дъвчене, прочетете съответните КХП.

Безопасността и ефикасността на ралтегравир при недоносени новородени (<37-ма гестационна седмица) и новородени с ниско тегло при раждане (<2 000 g) не са установени. Няма налични данни при тази популация и не могат да бъдат направени препоръки за дозирането.

ISENTRESS се предлага също и под формата на таблетки от 600 mg за употреба при възрастни и педиатрични пациенти (с телесно тегло поне 40 kg), приемани като 1 200 mg веднъж дневно (две таблетки от 600 mg) за нелекувани пациенти или пациенти с потисната вирусна репликация с първоначална схема на лечение ISENTRESS 400 mg два пъти дневно. За допълнителна информация относно прилагането на таблетките от 600 mg, прочетете кратката характеристика на продукта.

Старческа възраст

Има ограничена информация относно употребата на ралтегравир при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Ето защо в тази популация ISENTRESS трябва да се използва с повишено внимание.

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко до средно чернодробно увреждане. Безопасността и ефикасността на ралтегравир не са установени при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения. Следователно ISENTRESS трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Перорално приложение

ISENTRESS таблетки за дъвчене могат да се прилагат със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Пациентите трябва да бъдат осведомени, че настоящата антиретровирусна терапия не води до излекуване от HIV и няма доказан ефект относно предотвратяването на риска от предаване на HIV на други индивиди по кръвен път.

Ралтегравир има относително ниска генетична бариера по отношение на резистентност. Поради това, когато е възможно, ралтегравир трябва да се прилага с две други активни АРТ, за да се

намали до минимум възможността за вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (вж. точка 5.1).

При нелекувани пациенти, данните от клинични изпитвания относно използването на ралтегравир са ограничени до прилагането на комбинация с два нуклеотидни инхибитора на обратната транскриптаза (НИОТ) (емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат).

Депресия

Съобщава се депресия, включително суицидна идеация и суицидно поведение, особено при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване. Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване.

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на ралтегравир не са установени при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения. Следователно ралтегравир трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с предходна чернодробна дисфункция, включително хроничен хепатит, имат повишена честота на нарушенията на чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани в съответствие със стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

При пациенти с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия съществува повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се счита за мултифакторна (включително употреба на кортикостероиди, употреба на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), докладвани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат болки в ставите, скованост в ставите или затруднено движение.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, при започването на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Релевантни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (известна преди като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначи лечение.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, съобщаваното време до настъпването варира и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Антиациди

Едновременното приложение на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий води до понижаване на плазмените нива на ралтегравир. Едновременното приложение на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Рифампицин

Трябва да се внимава, когато ралтегравир се приема едновременно със силни индуктори на уридин дифосфат глюкуронозилтрансферазата (UGT) 1A1 (напр. рифампицин). Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир; въздействието върху ефикасността на ралтегравир е неизвестно. Ако все пак едновременното приложение с рифампицин е неизбежно, при възрастни трябва да се обсъди удвояване на дозата ралтегравир. Липсват данни, въз основа на които да се направят препоръки за едновременното приложение на ралтегравир с рифампицин при пациенти на възраст под 18 години (вж. точка 4.5).

Миопатия и рабдомиолиза

Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза. Да се използва с внимание при пациенти с анамнеза за миопатия или рабдомиолиза или с настоящи предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези състояния (вж. точка 4.8).

Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

Има съобщения за тежки, потенциално животозастрашаващи и фатални кожни реакции при пациенти, приемащи ралтегравир, в повечето случаи едновременно с други лекарствени продукти, свързани с такива реакции. Те включват случаите на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Реакции на свръхчувствителност също се съобщават и се характеризират с обрив, конституционални находки и понякога органна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност. Веднага прекратете приема на ралтегравир и други подозирани средства, ако се развият признаци или симптоми на тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (включително, но не ограничаващи се до тежък обрив или обрив придружен от треска, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, хепатит, еозинофилия, ангиоедем). Клиничното състояние, включително чернодробните аминотрансферази трябва да бъдат проследявани и да се започне подходяща терапия. Отлагане на спирането на лечението с ралтегравир или други подозирани средства, след началото на тежкия обрив може да доведе до животозастрашаваща реакция.

Обрив

Обрив се среща по-често при пациенти, провеждали лечение със схеми, съдържащи ралтегравир и дарунавир в сравнение с пациенти получаващи ралтегравир без дарунавир или дарунавир без ралтегравир (вж. точка 4.8).

Таблетка за дъвчене 25 mg

Фруктоза

Този лекарствен продукт съдържа фруктоза до 0,54 mg на таблетка. Фруктозата може да увреди зъбите.

Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол (E 420) до 1,5 mg на таблетка.

При лекарствени продукти за перорално приложение, сорбитол може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

Аспартам

Този лекарствен продукт съдържа аспартам (Е 951), източник на фенилаланин. Всяка таблетка за дъвчене от 25 mg съдържа до 0,47 mg аспартам, което съответства на до 0,05 mg фенилаланин. Може да навреди на пациенти с фенилкетонурия.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Захароза

Този лекарствен продукт съдържа до 3,5 mg захароза във всяка таблетка за дъвчене от 25 mg. Може да увреди зъбите.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Таблетка за дъвчене 100 mg

Фруктоза

Този лекарствен продукт съдържа фруктоза до 1,07 mg на таблетка. Фруктозата може да увреди зъбите.

Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол (Е 420) до 2,9 mg на таблетка.

При лекарствени продукти за перорално приложение, сорбитол може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

Аспартам

Този лекарствен продукт съдържа аспартам (Е 951), източник на фенилаланин. Всяка таблетка за дъвчене от 100 mg съдържа до 0,93 mg аспартам, което съответства на до 0,10 mg фенилаланин. Може да навреди на пациенти с фенилкетонурия.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Захароза

Този лекарствен продукт съдържа до 7 mg захароза във всяка таблетка за дъвчене от 100 mg. Може да увреди зъбите.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания показват, че ралтегравир не е субстрат на цитохром Р450 (CYP) ензимите, не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A, не инхибира UDP глюкокуронозил-трансферазите (UGTs) 1A1 и 2B7, не индуцира CYP3A4 и не

потиска Р-гликопротеин-медирания транспорт. Въз основа на тези данни, не се очаква ралтегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или Р-гликопротеина.

Според *in vitro* и *in vivo* проучвания, ралтегравир се елиминира основно чрез метаболитния път на UGT1A1-медирано глюкурониране.

Наблюдавани са значителни интер- и интраиндивидуални колебания във фармакокинетиката на ралтегравир.

Ефект на ралтегравир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

В проучвания за взаимодействия, ралтегравир не е имал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на етравирин, маравирук, тенофовир дизопроксил фумарат, хормонални контрацептиви, метадон, мидазолам или боцепревир.

При някои проучвания, едновременното приложение на ралтегравир с дарунавир е довело до леко понижаване на плазмените концентрации на дарунавир; механизмът на този ефект не е известен. Въпреки това, ефектът на ралтегравир върху плазмените концентрации на дарунавир не изглежда да е клинично значим.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ралтегравир

Като се има предвид, че ралтегравир се метаболизира предимно чрез UGT1A1, то трябва да се внимава, когато ралтегравир се прилага едновременно със силни индуктори на UGT1A1 (напр., рифампицин). Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир; въздействието върху ефикасността на ралтегравир е неизвестно. Ако все пак едновременното приложение с рифампицин е неизбежно, при възрастни трябва да се обсъди удвояване на дозата ралтегравир. Липсват данни, въз основа на които да се направят препоръки за едновременното приложение на ралтегравир с рифампицин при пациенти на възраст под 18 години (вж. точка 4.4). Влиянието на други силни индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими, като фенитоин и фенобарбитал, върху UGT1A1 е неизвестно. По-слаби индуктори (напр., ефавиренц, невирапин, етравирин, рифабутин, глюкокортикоиди, жълт кантарион, пиоглитазон) могат да бъдат използвани с препоръчителната доза ралтегравир.

Едновременното прилагане на ралтегравир с лекарствени продукти, за които е известно, че са мощни инхибитори на UGT1A1 (напр. атазанавир) може да повиши плазмените нива на ралтегравир. По-слабите UGT1A1 инхибитори (напр. индинавир, саквинавир) могат също да повишат плазмените нива на ралтегравир, но в по-малка степен в сравнение с атазанавир. Освен това, тенофовир дизопроксил фумарат може да увеличи плазмените нива на ралтегравир, но механизмът на този ефект не е известен (вж. Таблица 3). По данни от клиничните изпитвания, голяма част от пациентите приемат по оптимизираната основна схема атазанавир и/или тенофовир дизопроксил фумарат, двете средства, които водят до повишение на плазмените нива на ралтегравир. Профилът на безопасност, наблюдаван при пациентите, които използват атазанавир и/или тенофовир дизопроксил фумарат е като цяло подобен на профила на безопасност при пациенти, които не са използвали тези средства. Следователно не се е налагала корекция на дозата.

Едновременното прилагане на ралтегравир с антиациди, съдържащи двувалентни метални катиони, може да понижи абсорбцията на ралтегравир чрез хелатиране, водещо до понижаване на плазмените нива на ралтегравир. Приемът на антицид, съдържащ алуминий и магнезий в рамките на 6 часа след прилагането на ралтегравир значимо понижава плазмените нива на ралтегравир. Следователно едновременното приложение на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий не се препоръчва. Едновременното приложение на ралтегравир с антицид, съдържащ калциев карбонат, понижава плазмените нива на ралтегравир, обаче това взаимодействие не се смята за клинично значимо. Следователно не се

налага корекция на дозата при едновременно приложение на ралтегравир с антиацид, съдържащ калциев карбонат.

Едновременното прилагане на ралтегравир с други средства, които повишават рН на стомаха (напр. омепразол и фамотидин) може да увеличи скоростта на абсорбция на ралтегравир и да доведе до повишени плазмени нива на ралтегравир (вж. Таблица 3). Профилът на безопасност в подгрупата с пациенти във фаза III изпитвания, приемащи инхибитори на протонната помпа или H2 антагонисти, е сравним с този при пациенти, не приемащи тези антиациди. Следователно не се налага корекция на дозата при употребата на инхибитори на протонната помпа или H2 антагонисти.

Всички проучвания за взаимодействия са проведени при възрастни пациенти.

Таблица 3
Данни за фармакокинетични взаимодействия при възрастни

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
<i>Протеазни инхибитори (ПИ)</i>		
атазанавир / ритонавир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 41 % ралтегравир C _{12hr} ↑ 77 % ралтегравир C _{max} ↑ 24 % (инхибиране на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир.
типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 24 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 55 % ралтегравир C _{max} ↓ 18 % (индукция на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир.
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)</i>		
ефавиренц (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 36 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 21 % ралтегравир C _{max} ↓ 36 % (индукция на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир.
етравирин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 10 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 34 % ралтегравир C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 индукция) етравирин AUC ↑ 10 % етравирин C _{12hr} ↑ 17 % етравирин C _{max} ↑ 4 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или етравирин.
<i>Нуклеозидни/тидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
тенофовир дизопроксил фумарат (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 49 % ралтегравир C _{12hr} ↑ 3 % ралтегравир C _{max} ↑ 64 % (неизвестен механизъм на взаимодействие) тенофовир AUC ↓ 10 % тенофовир C _{24hr} ↓ 13 % тенофовир C _{max} ↓ 23 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или тенофовир дизопроксил фумарат.

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
<i>CCR5 инхибитори</i>		
маравирок (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 37 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 28 % ралтегравир C _{max} ↓ 33 % (неизвестен механизъм на взаимодействие) маравирок AUC ↓ 14 % маравирок C _{12hr} ↓ 10 % маравирок C _{max} ↓ 21 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или маравирок.
HCV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА		
<i>NS3/4A протеазни инхибитори (ПИ)</i>		
боцепревир (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↑ 4 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 25 % ралтегравир C _{max} ↑ 11 % (неизвестен механизъм на взаимодействие)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или боцепревир.
АНТИМИКРОБНИ		
<i>Антимикобактериални</i>		
рифампицин (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 40 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 61 % ралтегравир C _{max} ↓ 38 % (индукция на UGT1A1)	Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир. Ако едновременното приложение с рифампицин не може да се избегне, може да се обмисли удвояване на дозата на ралтегравир (вж. точка 4.4).
СЕДАТИВНИ		
мидазолам (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	мидазолам AUC ↓ 8 % мидазолам C _{max} ↑ 3 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или мидазолам. Тези резултати показват, че ралтегравир не е индуктор или инхибитор на CYP3A4 и следователно не се очаква ралтегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4.

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
АНТИАЦИДИ, СЪДЪРЖАЩИ МЕТАЛНИ КАТИОНИ		
антиацид, съдържащ алуминиев и магнезиев хидроксид (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 49 % ралтегравир C_{12 hr} ↓ 63 % ралтегравир C_{max} ↓ 44 % <u>2 часа преди приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 51 % ралтегравир C_{12 hr} ↓ 56 % ралтегравир C_{max} ↓ 51 % <u>2 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 30 % ралтегравир C_{12 hr} ↓ 57 % ралтегравир C_{max} ↓ 24 % <u>6 часа преди приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 13 % ралтегравир C_{12 hr} ↓ 50 % ралтегравир C_{max} ↓ 10 % <u>6 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 11 % ралтегравир C_{12 hr} ↓ 49 % ралтегравир C_{max} ↓ 10 % (хелатиране на метални катиони)	Антиациди, съдържащи алуминий и магнезий понижават плазмените нива на ралтегравир. Не се препоръчва едновременното приложение на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий.
антиацид, съдържащ калциев карбонат (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 55 % ралтегравир C_{12 hr} ↓ 32 % ралтегравир C_{max} ↓ 52 % (хелатиране на метални катиони)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир.
Други МЕТАЛНИ КАТИОНИ		
Железни соли	Очаквано: Ралтегравир AUC ↓ (хелатиране на метални катиони)	Прилагани едновременно се очаква железните соли да понижат плазмените нива на ралтегравир; приемането на железни соли поне два часа след прилагането на ралтегравир може да позволи този ефект да се ограничи.
H₂ БЛОКЕРИ И ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
омепразол (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 37 % ралтегравир C_{12 hr} ↑ 24 % ралтегравир C_{max} ↑ 51 % (повишена разтворимост)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир.
фамотидин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 44 % ралтегравир C_{12 hr} ↑ 6 % ралтегравир C_{max} ↑ 60 % (повишена разтворимост)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир.

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинил Естрадиол Норелгестромин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	Етинил Естрадиол AUC ↓ 2 % Етинил Естрадиол C _{max} ↑ 6 % Норелгестромин AUC ↑ 14 % Норелгестромин C _{max} ↑ 29 %	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир или хормоналния контрацептив (на базата на естроген и/или прогестерон)
ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ		
метадон (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	метадон AUC ↔ метадон C _{max} ↔	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир или метадон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на таблетки за дъвчене ралтегравир при бременни жени. Голям обем данни за бременни жени (за изхода на повече от 1 000 проспективно проследени случая на бременност) с експозиция на ралтегравир 400 mg два пъти дневно през първия триместър не показват малформативна токсичност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1000 проспективно проследени случая на бременност) с експозиция на ралтегравир 400 mg два пъти дневно през втория и/или третия триместър не показват повишен риск от фетална/неонатална токсичност.

Таблетките за дъвчене ралтегравир трябва да се използват по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за фетуса. За препоръки по отношение на прилагането вижте точка 4.2.

Регистър на бременни, на които е приложено антиретровирусно средство

За проследяване на последствията при майката и фетуса при пациентки, на които неумишлено е прилаган ралтегравир по време на бременност, е създаден Регистър на бременни, на които е приложено антиретровирусното средство. Към лекарите е отправена молба, да регистрират пациентките в този регистър.

По правило, при вземане на решение да се прилагат антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни и съответно да се намали риска от вертикално предаване на HIV на новороденото, трябва да се вземат предвид данните от проучвания при животни, както и клиничния опит при бременни жени, за да се определи безопасността за фетуса.

Кърмене

Ралтегравир/метаболитите се екскретират в кърмата до степен, при която има вероятност за поява на ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на ралтегравир/метаболитите в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

При мъжки и женски плъхове при дози до 600 mg/kg/ден, водещи до експозиция 3 пъти над експозицията при препоръчителната доза при хора, не са наблюдавани ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съобщени са случаи на замайване при някои пациенти при прилагане на лечебни схеми, съдържащи ралтегравир. Замайването може да повлияе способността на някои пациенти да шофират и работят с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При рандомизирани клинични изпитвания ралтегравир 400 mg два пъти дневно е приложен в комбинация с фиксирани или с оптимизирани основни схеми, за лечение на нелекувани (N=547) и на лекувани възрастни (N=462), за период до 96 седмици. Допълнително 531 нелекувани възрастни са получавали ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат за период до 96 седмици. Вижте точка 5.1.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение са главоболие, гадене и болки в корема. Най-често съобщаваната сериозна нежелана реакция е синдром на имунна реконституция и обрив. Честотата на преустановяване на лечението с ралтегравир поради нежелани реакции е 5 % или по-малка при клинични изпитвания.

По време на постмаркетинговата употреба на ралтегравир 400 mg два пъти дневно се съобщава за рабдомиолиза като нечеста сериозна нежелана реакция.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, счетени от изследователите за причинно-свързани с ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ), както и нежеланите реакции установени по време на постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системо-органната класификация. Според честотата си, нежеланите лекарствени реакции се определят като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Инфекции и инфестации	нечести	генитален херпес, фоликулит, гастроентерит, херпес симплекс, херпес вирусна инфекция, херпес зостер, грип, абсцес на лимфен възел, молускум контагиозум, назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	нечести	кожен папилом
Нарушения на кръвта и лимфната система	нечести	анемия, желязодефицитна анемия, болезнени лимфни възли, лимфаденопатия, неутропения, тромбоцитопения

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Нарушения на имунната система	нечести	синдром на имунна реконституция, лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	чести нечести	понижен апетит кахексия, захарен диабет, дислипидемия, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиперлипидемия, хиперфагия, повишен апетит, полидипсия, нарушение на телесните мазнини
Психични нарушения	чести нечести	абнормни сънища, безсъние, кошмари, необичайно поведение, депресия психично нарушение, опит за самоубийство, тревожност, състояние на обърканост, потиснато настроение, голяма депресия, среднощно събуждане с трудно последващо заспиване, променено настроение, пристъп на паника, нарушен сън, суицидна идеация, суицидно поведение (особено при пациенти с данни за минали психични заболявания)
Нарушения на нервната система	чести нечести	замайване, главоболие, психомоторна хиперактивност амнезия, синдром на карпален тунел, нарушена познавателна способност, нарушение на вниманието, постурално замайване, дисгеузия, хиперсомния, хипоестезия, летаргия, увредена памет, мигрена, периферна невропатия, парестезия, сънливост, тензионно главоболие, тремор, лошо качество на съня
Нарушения на очите	нечести	нарушение на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	чести нечести	вертиго шум в ушите
Сърдечни нарушения	нечести	палпитации, синусова брадикардия, камерни екстрасистоли
Съдови нарушения	нечести	горещи вълни, хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	нечести	дисфония, епистаксис, назална конгестия

Системо-органична класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести нечести	астения, умора, пирексия дискомфорт в гърдите, втрисане, оток на лицето, увеличение на мастната тъкан, усещане за нервност, общо неразположение, субмандибуларно образуване, периферен оток, болка
Изследвания	чести нечести	повишена аланин аминотрансфераза, атипични лимфоцити, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени триглицериди в кръвта, повишена липаза, повишена панкреатична амилаза в кръвта намален абсолютен брой на неутрофилите, повишена алкална фосфатаза, намален албумин в кръвта, повишена кръвна амилаза, повишен кръвен билирубин, повишен холестерол в кръвта, повишен креатинин в кръвта, повишена кръвна захар, повишен уреен азот в кръвта, повишена креатининфосфокиназа, повишена кръвна захар на гладно, захар в урината, повишени липопротеини с висока плътност, повишено международно нормализирано съотношение, повишени липопротеини с ниска плътност, намален брой тромбоцити, еритроцити в урината, повишена обиколка на талията, повишено тегло, намален брой бели кръвни клетки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	нечести	инцидентно предозиране

Описание на избрани нежелани реакции

Съобщени са злокачествени заболявания при вече лекувани и нелекувани пациенти, които са започнали лечение с ралтегравир заедно с други антиретровирусни средства. Видовете и честотата на отделните злокачествени заболявания са такива, каквито се очакват при популация с висока степен на имуен дефицит. Рискът от развитие на злокачествени заболявания в тези проучвания е сходен в групите на ралтегравир и в групите, получавали сравнителни продукти.

При пациенти, лекувани с ралтегравир, са наблюдавани отклонения в лабораторните резултати на креатинин киназата от степен 2-4. Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза. Да се използва с повишено внимание при пациенти, които са имали миопатия или рабдомиолиза в миналото или имат някакви предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези състояния (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата не е известна (вж. точка 4.4).

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, съобщаваното време до настъпването варира и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

За всяка от следните клинични нежелани реакции има поне един сериозен случай: генитален херпес, анемия, синдром на имунна реконституция, депресия, психично нарушение, опит за самоубийство, гастрит, хепатит, бъбречна недостатъчност, инцидентно предозиране.

В клинични проучвания на провеждали лечение пациенти, обрив, независимо от причината, се наблюдава по-често при схемите, съдържащи ралтегравир и дарунавир, в сравнение с тези, съдържащи ралтегравир без дарунавир или дарунавир без ралтегравир. С подобна честота се появява обрив, считан от изследователя за свързан с лекарството. Коригираната спрямо експозицията честота на обрива (всички причинители) е съответно 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а за обрив свързан с лекарството е съответно 2,4, 1,1 и 2,3 на 100 ПГ. Наблюдаваните в клинични проучвания обриви са леки до умерени по тежест и не са свързани с прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Пациенти, коинфектирани с хепатит В и/или с хепатит С вирус

При клинични изпитвания 79 пациенти коинфектирани с хепатит В, 84 коинфектирани с хепатит С и 8 пациенти коинфектирани с хепатит В и С са лекувани с ралтегравир в комбинация с други средства за HIV-1. Като цяло, профилът на безопасност на ралтегравир при пациенти с коинфекция с вируси на хепатит В и/или хепатит С е подобен на този при пациенти без коинфекция с хепатит В и/или хепатит С, макар че честотата на отклоненията в АСАТ и АЛАТ понякога е по-висока в подгрупата на коинфектираните с хепатит В и/или хепатит С вирус.

На 96-та седмица, при вече лекувани пациенти отклонения в лабораторните показатели от степен 2 или по-висока, които представляват влошаване на степента спрямо изходните нива на АСАТ, АЛАТ или общ билирубин, възникват съответно при 29 %, 34 % и 13 % от коинфектираните пациенти, лекувани с ралтегравир, в сравнение с 11 %, 10 % и 9 % от всички останали лекувани с ралтегравир пациенти. На 240-та седмица, при нелекувани пациенти отклонения в лабораторните показатели от степен 2 или по-висока, които представляват влошаване на степента спрямо изходните нива на АСАТ, АЛАТ или общ билирубин, възникват съответно при 22 %, 44 % и 17 % от коинфектираните пациенти, лекувани с ралтегравир, в сравнение с 13 %, 13 % и 5 % от всички останали, лекувани с ралтегравир пациенти.

Педиатрична популация

Деца и юноши на възраст от 2 до 18 години

В изпитването IMPAАСТ P1066 ралтегравир е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 126 деца и юноши на възраст 2 до 18 години, инфектирани с HIV-1 и лекувани преди това с антиретровирусни средства (вж. точки 5.1 и 5.2). 96 от 126-те пациенти са получавали ралтегравир в препоръчителната доза.

При тези 96 деца и юноши честотата, типът и тежестта на свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции до 48-та седмица, са сравними с наблюдаваните при възрастни.

Един пациент е развил свързани с лекарствения продукт нежелани реакции от степен 3 – психомоторна хиперактивност, абнормно поведение и инсомния; един пациент е развил свързан с лекарствения продукт сериозен алергичен обрив от 2-ра степен.

Един пациент е развил свързани с лекарствения продукт лабораторни отклонения на АСАТ от степен 4 и на АЛАТ от степен 3, оценени като сериозни.

Кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до < 2 години

В изпитването IMPAACT P1066 ралтегравир е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 26 кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до < 2 години, инфектирани с HIV-1 (вж. точки 5.1 и 5.2).

При тези 26 кърмачета и малки деца честотата, типът и тежестта на свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции до 48-та седмица са сравними с наблюдаваните при възрастни.

Един пациент е развил свързан с лекарствения продукт сериозен алергичен обрив от 3-та степен, което е довело до прекратяване на лечението.

Новородени с експозиция на HIV-1

Подходящи за включване в изпитването IMPAACT P1110 (вж. точка 5.2) са кърмачета в поне 37-ма гестационна седмица и с телесно тегло поне 2 kg. Шестнадесет (16) новородени са получили 2 дози Isentress през първите 2 седмици от живота си и 26 новородени са получили дневни дози в продължение на 6 седмици, като всички са проследявани за период от 24 седмици. Няма клинично свързани с лекарствения продукт нежелани реакции, а има три свързани с лекарствения продукт нежелани отклонения при лабораторните показатели (една преходна неутропения от степен 4 при участник, получаващ профилактика със зидовудин, за предпазване от предаване на HIV от майка на дете и две на повишен билирубин (всяко едно, степен 1 и степен 2) не са счетени за сериозни и не са изисквали специфична терапия).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма специална информация за лечение при предозиране на ралтегравир.

При предозиране е добре да се предприемат стандартните поддържащи мерки, като изчистване на неабсорбирания материал от стомашно-чревния тракт, клинично проследяване (включително електрокардиограма) и при нужда - назначаване на поддържащо лечение. Трябва да се има предвид, че в клиничната практика ралтегравир се използва под формата на калиева сол. Не е известно до каква степен ралтегравир подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, интегразни инхибитори, АТС код: J05AJ01.

Механизъм на действие

Ралтегравир е интегразен инхибитор, активен срещу човешки имунодефицитен вирус (HIV-1). Ралтегравир потиска каталитичната активност на интегразата, HIV-кодиран ензим, необходим за вирусната репликация. Потискането на интегразата предотвратява ковалентното включване, или интегриране, на HIV генома в генома на клетката-гостоприемник. HIV геномите, които не могат да се интегрират, не могат да насочват продукцията на нови инфекциозни вирусни частици, така че, потискайки интеграцията, се пречи на развитието на вирусната инфекция.

Антивирусна активност *in vitro*

Ралтегравир в концентрация 31 ± 20 nM води до 95 % потискане (IC_{95}) на HIV-1 репликацията (отнася се за нетретирана, инфектирана с вирус култура) в култури от човешки Т--лимфоидни клетки, инфектирани с адаптирания към клетъчна линия HIV-1 вариант H9IIIB. Освен това, ралтегравир инхибира вирусната репликация в култури от митоген--активирани човешки мононуклеари от периферна кръв, инфектирани с различни, предимно клинични изолати на HIV-1, в това число изолати от 5 не-В подвида и изолати, резистентни на инхибитори на обратната транскриптаза и протеазни инхибитори. При едноциклов инфекционен метод ралтегравир потиска инфектирането на 23 HIV изолати, представляващи 5 не-В подвида и 5 циркулиращи рекомбинантни форми с IC_{50} стойности в диапазона от 5 до 12 nM.

Резистентност

Повечето вируси, изолирани от пациенти, третирани неуспешно с ралтегравир, имат високи нива на резистентност към ралтегравир, в резултат от възникването на две или повече интегразни мутации. Повечето имат ключова мутация в аминокиселина 155 (N155 е променена на H), аминокиселина 148 (Q148 е променена на H, K или R) или аминокиселина 143 (Y143 е променена на H, C или R), заедно с една или повече допълнителни интегразни мутации (напр., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Ключовите мутации намаляват вирусната възприемчивост към ралтегравир, а добавянето на други мутации води до допълнително намаляване на вирусната възприемчивост. Факторите, които намаляват вероятността за развитие на резистентност, включват по-ниски изходни стойности на вирусно натоварване и употребата на други антиретровирусни средства. Мутациите водещи до резистентност към ралтегравир обикновено водят и до резистентност към интегразния инхибитор елвитегравир. Мутациите в аминокиселина 143 водят до по-висока резистентност към ралтегравир в сравнение с елвитегравир, а E92Q мутацията води до по-висока резистентност към елвитегравир в сравнение с ралтегравир. Вирусите, носители на мутация в аминокиселина 148, заедно с една или повече други мутации, водещи до резистентност към ралтегравир, може също да имат клинично значима резистентност към долутегравир.

Клиничен опит

Данните за ефикасност на ралтегравир се базират на анализи на 96-седмични данни от две рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания, (BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2, протоколи 018 и 019) при провеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV възрастни пациенти и анализ на 240-седмични данни от рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване, (STARTMRK, протокол 021) при непровеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти.

Ефикасност

Провеждали лечение възрастни пациенти

BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 (многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания) оценяват безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно срещу плацебо в комбинация с оптимизирана основна терапия (ООТ) при инфектирани с HIV пациенти на възраст 16 и повече години с документирана резистентност към поне едно лекарство от всеки от 3-те класа (НИОТ, ННИОТ, ПИ) антиретровирусни продукти. Преди рандомизиране, ООТ се избират от изследователя въз основа на предходната терапевтична анамнеза на пациента и изходно изследване за генотипна и фенотипна вирусна резистентност.

Демографските данни за пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики са сравними между групите, получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно и плацебо. Пациентите са имали предходна експозиция към брой антиретровирусни продукти с медиана 12 за брой години с медиана 10. При ООТ са използвани антиретровирусни терапии (АРТ) с медиана 4.

Резултати от 48-седмичен и 96-седмичен анализ

Резултатите от сборните проучвания BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 (седмица 48 и седмица 96) при пациенти, лекувани с препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно, са представени на Таблица 4.

Таблица 4

Резултати за ефикасност на седмица 48 и седмица 96

BENCHMRK 1 и 2 сборни Параметър	48 седмици		96 седмици	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)
Процент HIV РНК < 400 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Характеристика на изходно ниво [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 копия/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 и	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Оценка на чувствителността (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 и повече	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Процент HIV РНК < 50 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Характеристика на изходно ниво [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 копия/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 и	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)

BENCHMRK 1 и 2 сборни Параметър	48 седмици		96 седмици	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)
Оценка на чувствителността (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 и повече	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Средна промяна на CD4 клетките (95 % CI), клетки/mm³				
Всички пациенти†	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Характеристика на изходно ниво‡				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 копия/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 и	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Оценка на чувствителността (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 и повече	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват предварително, след това се третира като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95 % доверителен интервал (CI).

‡ При анализ по прогностични фактори, пациентите с вирусологичен неуспех се анализират като част от пациентите с < 400 и 50 копия/ml в края на лечението. За средната промяна в броя на CD4 при пациенти с вирусологичен неуспех в анализа е взета предвид изходната стойност.

§ Оценката на генотипната чувствителност (GSS) се определя като общи перорални АРТ при оптимизирана основна терапия (ООТ), към които вирусен изолат от пациента показва генотипна чувствителност, според изследвания за генотипна резистентност. Използване на енфувиртид за ООТ при нелекувани предварително с енфувиртид пациенти се брои за едно лекарство при ООТ. Също така, използването на дарунавир за ООТ при нелекувани предварително с дарунавир пациенти се брои за едно лекарство при ООТ.

С ралтегравир се постига вирусологичен отговор (при използване на подхода незавършен = неуспешен) от HIV РНК < 50 копия/ml при 61,7 % от пациентите на седмица 16 и 62,1 % на седмица 48 и 57,0 % на седмица 96. Някои пациенти развиват вирусологичен ребаунд между 16-та и 96-та седмица. Факторите, свързани с неуспех, включват висок вирусен товар на изходно ниво и ООТ, която не включва нито едно мощно активно средство.

Преминаване на ралтегравир

Проучванията SWITCHMRK 1 & 2 (Протоколи 032 и 033) оценяват инфектирани с HIV пациенти, получаващи потискащо (скрининг HIV РНК < 50 копия/ml; стабилна схема > 3 месеца) лечение с лопинавир 200 mg (+) ритонавир 50 mg 2 таблетки два пъти дневно плюс не по-малко от 2 нуклеозидни инхибитора на обратна транскриптаза и рандомизирани в отношение 1:1 за продължаване на лопинавир (+) ритонавир 2 таблетки два пъти дневно (съответно n=174 и n=178) или заместване на лопинавир (+) ритонавир с ралтегравир 400 mg два пъти дневно (съответно n=174 и n=176). Пациенти с предхождаща анамнеза за неуспешно вирусологично лечение не са изключени и броят на предходните антиретровирусни лечения не е ограничен.

Тези проучвания са прекратени след първичния анализ на ефикасността в седмица 24, тъй като те не успяват да демонстрират неинфериорност на ралтегравир в сравнение с лопинавир (+) ритонавир. И в двете проучвания към седмица 24, потискане на HIV РНК до по-малко от 50 копия/ml се поддържа в 84,4 % от групата на ралтегравир в сравнение с 90,6 %

от групата на лопинавир (+) ритонавир, (Незавършили = неуспешно лекувани). Вижте точка 4.4 относно необходимостта за прилагане на ралтегравир с други две активни вещества.

Нелекувани възрастни пациенти

STARTMRK (многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване) прави оценка на безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно срещу ефавиренц 600 mg преди лягане, в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат, при инфектирани с HIV нелекувани пациенти с HIV РНК > 5 000 копия/ml. Рандомизацията е стратифицирана по скринираните нива на HIV РНК ($\leq 50\,000$ копия/ml; и > 50 000 копия/ml) и по хепатит В или С статус (положителен или отрицателен).

Демографските данни на пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики между двете групи – получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно и ефавиренц 600 mg преди лягане, са сравними.

Резултати от анализи на 48-та седмица и 240-та седмица

По отношение на първичната крайна точка за ефикасност, частта от пациенти, постигащи HIV РНК < 50 копия/ml на седмица 48 е 241/280 (86,1 %) в групата на ралтегравир и 230/281 (81,9 %) в групата на ефавиренц. Разликата между лечението (ралтегравир – ефавиренц) е 4,2 % със съответен 95 % CI от (-1,9, 10,3), което означава, че ралтегравир е неинфериорен по отношение на ефавиренц (p-стойност за неинфериорност < 0,001). В седмица 240, разликата между лечението (ралтегравир – ефавиренц) е 9,5 % със съответен 95 % CI от (1,7, 17,3). Резултатите от седмица 48 и седмица 240 за пациенти на препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно от изпитването STARTMRK са показани на Таблица 5.

Таблица 5
Резултати за ефикасност на седмица 48 и седмица 240

Изпитване STARTMRK	Седмица 48		Седмица 240	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)
Процент HIV РНК < 50 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Изходна характеристика[‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ копия/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
брой CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 и ≤ 200 клетки/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 клетки/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)

Изпитване STARTMRK	Седмица 48		Седмица 240	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)
Вирусен подвид клон В	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
не-клон В	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Средна промяна на CD4 клетки (95 % CI), клетки/mm³				
Всички пациенти [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Исходна характеристика [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 копия/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
брой CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 и	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Вирусен подвид клон В	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
не-клон В	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)
[†] Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват предварително, след това се третира като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95 % доверителен интервал (CI). [‡] При анализ по прогностични фактори, пациентите с вирусологичен неуспех се анализират като част от пациентите с < 50 и 400 копия/ml в края на лечението. За средната промяна в броя на CD4 при пациенти с вирусологичен неуспех в анализа е взета предвид изходната стойност. Забележка: Анализът се базира на всички налични данни. Ралтегравир и ефавиренц се прилагат с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат.				

Педиатрична популация

Деца и юноши на възраст от 2 до 18 години

ИМРААСТ P1066 е открито многоцентрово изпитване фаза I/II, оценяващо фармакокинетичния профил, безопасността, поносимостта и ефикасността на ралтегравир при инфектирани с HIV деца. В това изпитване са включени 126 лекувани преди това деца и юноши на възраст от 2 до 18 години. Пациентите са стратифицирани по възраст, като първо са включени юношите, а след това, последователно – по-малките деца. Пациентите са получавали или таблетки от 400 mg (на възраст от 6 до 18 години), или таблетки за дъвчене (на възраст от 2 до по-малки от 12 години). Ралтегравир е прилаган с оптимизирана основна терапевтична схема.

Първоначалният етап за определяне на дозата включва интензивна фармакокинетична оценка. Изборът на доза е въз основа на постигането на плазмена експозиция и най-ниска концентрация на ралтегравир, сходни с тези при възрастни, както и въз основа на приемлива краткосрочна безопасност. След избора на доза са включени допълнителни пациенти за оценка на дългосрочната безопасност, поносимост и ефикасност. 96 от включените 126 пациенти са лекувани с ралтегравир в препоръчителната доза (вж. точка 4.2).

Таблица 6

Изходни характеристики и резултати за ефикасност на 24-та и 48-та седмица в изпитването IMPAАСТ P1066 (възраст от 2 до 18 години)

Параметър	Популация на окончателна доза	
	N=96	
Демографски показатели		
Възраст (години), медиана [обхват]	13 [2 – 18]	
Мъжки пол	49 %	
Расова принадлежност		
Бяла	34 %	
Черна	59 %	
Изходни характеристики		
HIV-1 РНК в плазма (log ₁₀ копия/ml), средна [обхват]	4,3 [2,7 -- 6]	
брой CD4 клетки (клетки /mm ³), медиана [обхват]	481 [0 – 2361]	
процент CD4, медиана [обхват]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 РНК >100 000 копия/ml	8 %	
CDC HIV категория В или С	59 %	
Предшестваща антиретровирусна терапия, клас		
ННИОТ	78 %	
ПИ	83 %	
	24-та седмица	48-та седмица
Отговор		
Постигнат ≥1 log ₁₀ спад на HIV РНК от изходно ниво или <400 копия /ml	72 %	79 %
Постигната HIV РНК <50 копия/ml	54 %	57 %
Средно повишаване на броя на CD4 (%) от изходно ниво	119 клетки/mm ³ (3,8 %)	156 клетки/mm ³ (4,6 %)

Кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до < 2 години

В IMPAАСТ P1066 са включени също инфектирани с HIV кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до < 2 години, които са получавали антиретровирусна терапия преди това или като профилактика за предпазване от предаване на HIV от майка на дете, и/или като комбинирана антиретровирусна терапия за лечение на HIV инфекция. Ралтегравир е прилаган под формата на гранули за перорална суспензия независимо от приема на храна в комбинация с оптимизирана основна терапевтична схема, която включва лопинавир плюс ритонавир при две трети от пациентите.

Таблица 7

Изходни характеристики и резултати за ефикасност на 24-та и 48-та седмица в изпитването IMPAАСТ P1066 (възраст от 4 седмици до < 2 години)

Параметър	N=26
Демографски показатели	
Възраст (седмици), медиана [обхват]	28 [4 – 100]
Мъжки пол	65 %
Раса	
Бяла	8 %
Черна	85 %
Изходни характеристики	
HIV-1 РНК в плазма (log ₁₀ копия/ml), средна [обхват]	5,7 [3,1 - 7]
брой CD4 клетки (клетки /mm ³), медиана [обхват]	1 400 [131 – 3648]
процент CD4, медиана [обхват]	18,6 % [3,3 – 39,3]
HIV-1 РНК > 100 000 копия/ml	69 %
CDC HIV категория В или С	23 %

Параметър	N=26	
Предшестваща антиретровирусна терапия, клас		
ННИОТ	73 %	
НИОТ	46 %	
ПИ	19 %	
Отговор	24-та седмица	48-та седмица
Постигнат $\geq 1 \log_{10}$ спад на HIV РНК от изходно ниво или < 400 копия/ml	91 %	85 %
Постигната HIV РНК < 50 копия/ml	43 %	53 %
Средно повишаване на броя на CD4 (%) от изходно ниво	500 клетки/mm ³ (7,5 %)	492 клетки/mm ³ (7,8 %)
Вирусологичен неуспех	24-та седмица	48-та седмица
Неотговорили	0	0
Пациенти с вирусологичен ребаунд	0	4
Брой пациенти с определен генотип*	0	2

*Един пациент е имал мутация на 155 позиция.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Както е демонстрирано при здрави доброволци, на които са приложени еднократни перорални дози ралтегравир на гладно, ралтегравир се абсорбира бързо, с $t_{\max}$ около 3 часа след прием на дозата. AUC и $C_{\max}$ на ралтегравир се повишават пропорционално на дозата в диапазон от 100 mg до 1 600 mg. $C_{12 \text{ hr}}$ на ралтегравир се повишава пропорционално на дозата в диапазон от 100 до 800 mg и малко по-малко от пропорционално на дозата в диапазона 100 mg до 1 600 mg. При пациенти не е установена дозова пропорционалност.

При прилагане два пъти дневно, фармакокинетичното стационарно състояние се постига бързо, приблизително през първите 2 дни от прилагането. Кумулирането при AUC и $C_{\max}$ е малко до липсващо, като има данни за леко кумулиране при $C_{12 \text{ hr}}$. Абсолютната бионаличност на ралтегравир не е определена.

Ралтегравир може да се приема със или без храна. При основните изпитвания за безопасност и ефикасност при инфектирани с HIV пациенти, ралтегравир е прилаган независимо от храната. Многократното приложение на ралтегравир след умерено богата на мазнини храна не повлиява AUC на ралтегравир в клинично значима степен, като се повишава с 13 % по отношение на прием на гладно. $C_{12 \text{ hr}}$ на ралтегравир е с 66 % по-висока и $C_{\max}$ е с 5 % по-висока след умерено богата на мазнини храна в сравнение с прием на гладно. Прилагането на ралтегравир след богата на мазнини храна повишава AUC и $C_{\max}$ близо 2 пъти и повишава $C_{12 \text{ hr}}$ до 4,1 пъти. Приложението на ралтегравир след бедна на мазнини храна намалява AUC и $C_{\max}$ съответно с 46 % и 52 %, а $C_{12 \text{ hr}}$ по същество не се променя. Изглежда храната увеличава фармакокинетичната вариабилност по отношение приема на гладно.

Като цяло се наблюдава значителна вариабилност във фармакокинетиката на ралтегравир. За проследената в BENCHMRK 1 и 2 $C_{12 \text{ hr}}$, коефициентът на вариация (CV) за интериндивидуална вариабилност = 212 % и CV за интриндивидуална вариабилност = 122 %. Причините за вариабилност могат да включват разлики при едновременното приложение с храна и едновременно прилагани лекарства.

Разпределение

Ралтегравир се свързва приблизително 83 % с плазмените протеини при хора в диапазон на концентрацията от 2 до 10 μM .

Ралтегравир лесно преминава през плацентата при плъхове, но не прониква в значителна степен в мозъка.

При две проучвания на инфектирани с HIV-1 пациенти, получавали ралтегравир 400 mg два пъти дневно, ралтегравир се открива веднага в цереброспиналната течност. При първото проучване (n=18), медианата на концентрацията в цереброспиналната течност е била 5,8 % (диапазон от 1 до 53,5 %) от съответната плазмена концентрация. При второто проучване (n=16), медианата на концентрацията в цереброспиналната течност е била 3 % (диапазон от 1 до 61 %) от съответната плазмена концентрация. Медианите на тези съотношения са приблизително от 3 до 6 пъти по-ниски от свободната фракция на ралтегравир в плазмата.

Биотрансформация и екскреция

Апарентният терминален полуживот на ралтегравир е приблизително 9 часа, с по-кратка α -фаза на полуживот (~ 1 час), която съставлява голяма част от AUC. След прилагане на доза радиоизотопно маркиран ралтегравир перорално, приблизително 51 и 32 % от дозата се екскретират съответно във фекалиите и урината. Според наблюденията при предклиничните проучвания във фекалиите има само ралтегравир, по-голямата част от който вероятно е получена в резултат на хидролиза на ралтегравир-глюкуронид, секретиран в жлъчката. Два компонента, а именно ралтегравир и ралтегравир-глюкуронид, се откриват в урината и съставляват съответно около 9 и 23 % от дозата. Основното циркулиращо съединение е ралтегравир и той представлява приблизително 70 % от общата радиоактивност; останалата радиоактивност в плазмата се дължи на ралтегравир-глюкуронид. Проучванията с изоформ-селективни химически инхибитори и с ДНК-експресирана UDP-глюкуронозилтрансфераза (UGT) показват, че UGT1A1 е основният ензим, участващ в образуването на ралтегравир-глюкуронид. Така, данните показват, че основният механизъм за клирънс на ралтегравир при хора е UGT1A1-медирано глюкурониране.

UGT1A1 полиморфизъм

При сравнение на 30 лица с генотип *28/*28 с 27 лица с див тип генотип, средното геометрично съотношение (90% CI) на AUC е 1,41 (0,96, 2,09) и средното геометрично съотношение на $C_{12\text{ hr}}$ е 1,91 (1,43, 2,55). Не се налага корекция на дозата при лица с понижена UGT1A1 активност, поради генетичен полиморфизъм.

Специални популации

Педиатрична популация

Проучване за сравнение на лекарствени форми при здрави възрастни доброволци показва, че таблетката за дъвчене и гранулите за перорална суспензия имат по-висока перорална бионаличност в сравнение с таблетката от 400 mg. В това проучване приложението на таблетките за дъвчене с богата на мазнини храна води до средно 6 % понижаване на AUC, 62 % понижаване на C_{max} и 188 % повишаване на $C_{12\text{ hr}}$ в сравнение с приложението на гладно. Приложението на таблетките за дъвчене с богата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на ралтегравир в клинично значима степен и таблетките за дъвчене могат да се прилагат независимо от приема на храна. Не е проучван ефектът на храната върху гранулите за перорална суспензия.

В таблица 8 са показани фармакокинетичните параметри на таблетките от 400 mg, на таблетките за дъвчене и на гранулите за перорална суспензия в зависимост от телесното тегло.

Таблица 8

Фармакокинетични параметри на ралтегравир в изпитването IMPAАСТ P1066 след приложението му в дозите, препоръчани в точка 4.2 (изключва новородени)

Телесно тегло	Лекарствена форма	Доза	N*	Средна геометрична стойност (%CV†) на AUC _{0–12hr} (µM*час)	Средна геометрична стойност (%CV†) на C _{12hr} (nM)
≥ 25 kg	Филмирана таблетка	400 mg два пъти дневно	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Таблетка за дъвчене	Дозиране въз основа на телесното тегло, вижте таблица 1 за дозирането	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 до < 25 kg	Таблетка за дъвчене	Дозиране въз основа на телесното тегло, вижте таблица 2 за дозирането	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 до < 20 kg	Перорална суспензия	Дозиране въз основа на телесното тегло, вижте таблицата за дозиране на гранулите за перорална суспензия	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)
*Брой пациенти с интензивни фармакокинетични (РК) резултати при окончателната препоръчителна доза.					
†Геометричен коефициент на вариация.					

Старческа възраст

Не се наблюдава клинично значим ефект на възрастта върху фармакокинетиката на ралтегравир при здрави участници и пациенти с HIV-1 инфекция при изпитваната възрастова група (от 19 до 84 години, с малко индивиди над 65 години).

Пол, раса и ИТМ

При възрастни пациенти няма клинично значима разлика във фармакокинетиката, дължаща се на пол, раса или индекс за телесна маса (ИТМ).

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на непроменен лекарствен продукт е второстепенен път за елиминиране. При възрастни пациенти няма клинично значими фармакокинетични разлики между пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и здрави индивиди (вж. точка 4.2). Тъй като не е известно доколко ралтегравир подлежи на диализа, трябва да се избягва прилагане преди диализна сесия.

Чернодробно увреждане

Ралтегравир се елиминира основно чрез глюкуронидиране в черния дроб. При възрастни няма клинично значими фармакокинетични разлики между пациенти с умерена чернодробна недостатъчност и здрави индивиди. Ефектът на тежката чернодробна недостатъчност върху фармакокинетиката на ралтегравир не е проучен (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са неклинични токсикологични изпитвания с ралтегравир, включително конвенционални изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, токсичност върху развитието и ювенилна токсичност при мишки, плъхове, кучета и зайци.

Ефектът при нива на експозиция, значително по-големи от клиничните, не показват особен риск при хора.

Мутагенност

Няма данни за мутагенност или генотоксичност при *in vitro* изследвания на микробната мутагенеза (Ames), *in vitro* алкално пречистващ анализ за разпад на ДНК и *in vitro* и *in vivo* проучвания за хромозомни аберации.

Канцерогенност

Проучванията за канцерогенност на ралтегравир при мишки не показват канцерогенен потенциал. При най-високите дозови нива, 400 mg/kg/дневно при жени и 250 mg/kg/дневно при мъже, експозицията в целия организъм е подобна на тази при клинични дози от 400 mg/два пъти дневно. При плъхове, тумори на носа/назофаринкса (сквамозно клетъчен карцином) се установяват при 300 и 600 mg/kg/дневно при женските и при 300 mg/kg/дневно при мъжките животни. Тази неоплазия може да е резултат от локалното отлагане и/или аспирация на лекарството върху лигавицата на носа/назофаринкса по време на пероралния прием на дозата и последващото хронично възпаление и зачервяване; вероятно тя е ограничена релевантност относно планираното клинично използване. При NOAEL, експозицията в цялото тяло е подобна на тази при клинична доза от 400 mg два пъти дневно. Резултатите от стандартните генотоксични проучвания за оценяване на мутагенността и кластогенността са отрицателни.

Токсичност върху развитието

Ралтегравир не е бил тератогенен по време на експерименталните изпитвания за токсичност при плъхове и зайци. Според стойностите на AUC_{0-24 hr.}, леко повишение в честотата на случаите със свръхбройни ребра, отклонение от нормалния процес на развитие, се наблюдава при фетусите на женски плъхове при експозиция с ралтегравир, приблизително 4,4-кратно по-висока от тази при хора - 400 mg два пъти дневно. Не са наблюдавани ефекти върху развитието при експозиция 3,4-кратно по-висока от тази при хора, 400 mg два пъти дневно, според стойностите на AUC_{0-24 hr.}. Подобни находки не са наблюдавани при зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетка за дъвчене 25 mg

- Хидроксипропилцелулоза
- Сукралоза
- Захарин натрий
- Натриев цитрат дихидрат
- Манитол (Е 421)
- Моноамониев глициризинат
- Сорбитол (Е 420)
- Фруктоза
- Аромат на банан
- Аромат на портокал
- Маскиращ овкусител
- Аспартам (Е 951)
- Захароза
- Кросповидон, тип А
- Натриев стеарилфумарат
- Магнезиев стеарат
- Хипромелоза 2910/6сР
- Макрогол/ПЕГ 400

- Етилцелулоза 20 сР
- Амониев хидроксид
- Средноверижни триглицериди
- Олеинова киселина
- Жълт железен оксид

Таблетка за дъвчене 100 mg

- Хидроксипропилцелулоза
- Сукралоза
- Захарин натрий
- Натриев цитрат дихидрат
- Манитол (Е 421)
- Моноамониев глициризинат
- Сорбитол (Е 420)
- Фруктоза
- Аромат на банан
- Аромат на портокал
- Маскиращ овкусител
- Аспартам (Е 951)
- Захароза
- Кросповидон, тип А
- Натриев стеарилфумарат
- Магнезиев стеарат
- Хипромелоза 2910/6сР
- Макрогол/ПЕГ 400
- Етилцелулоза 20 сР
- Амониев хидроксид
- Средноверижни триглицериди
- Олеинова киселина
- Червен железен оксид
- Жълт железен оксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката плътно затворена, със сушителя, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова капачка, запечатваща лентичка и сушител силика гел: 60 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 декември 2007 г.
Дата на последно подновяване: 14 май 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 100 mg гранули за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 100 mg ралтегравир (raltegravir) (като калиева сол). След разтваряне, пероралната суспензия има концентрация 10 mg на ml.

Помощни вещества с известно действие

Всяко саше съдържа до: 0,5 mg фруктоза, 1,5 mg сорбитол и 4,7 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия

Бял до почти бял гранулиран прах, който може да съдържа жълти или бежови до светлокафяви частици, в саше за еднократна употреба.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ISENTRESS е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечението на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1) (вж. точки 4.2, 4.4, 5.1 и 5.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

ISENTRESS трябва да се използва в комбинация с други активни антиретровирусни терапии (АРТ) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Нито гранулите за перорална суспензия, нито таблетките за дъвчене, трябва да бъдат заменени с таблетките от 400 mg или таблетките от 600 mg, тъй като лекарствените форми имат различни фармакокинетични профили (вж. точка 5.2). Гранулите за перорална суспензия и таблетките за дъвчене не са проучвани при инфектирани с HIV юноши (12 до 18 години) или възрастни.

Новородени, кърмачета и малки деца

От раждането дозата се определя въз основа на телесното тегло, както е показано в таблица 1 и таблица 2. Пациентите може да останат на терапия с гранулите за перорална суспензия докато тяхното телесно тегло е под 20 kg.

При пациенти с телесно тегло между 11 и 20 kg, може да се използват или гранулите за перорална суспензия или таблетките за дъвчене, както е показано в таблица 1 (вж. точка 5.2). За допълнителна информация относно дозировката на таблетките за дъвчене, прочетете съответната КХП.

Безопасността и ефикасността на ралтегравир при недоносени новородени (<37-ма гестационна седмица) и новородени с ниско тегло при раждане (<2 000 g) не са установени. Няма налични данни при тази популация и не могат да бъдат направени препоръки за дозирането.

Таблица 1

Препоръчителна доза* на ISENTRESS гранули за перорална суспензия и таблетки за дъвчене при педиатрични пациенти на възраст поне 4 седмици и с телесно тегло от 3 до 25 kg

Телесно тегло (kg)	Обем (доза) суспензия, който да бъде приложен	Брой таблетки за дъвчене
3 до < 4	2,5 ml (25 mg) два пъти дневно	
4 до < 6	3 ml (30 mg) два пъти дневно	
6 до < 8	4 ml (40 mg) два пъти дневно	
8 до < 11	6 ml (60 mg) два пъти дневно	
11 до < 14 [†]	8 ml (80 mg) два пъти дневно	3 x 25 mg два пъти дневно
14 до < 20 [†]	10 ml (100 mg) два пъти дневно	1 x 100 mg два пъти дневно
20 до < 25		1,5 x 100 mg [‡] два пъти дневно

*Препоръчителното дозиране, което е въз основа на телесното тегло при таблетките за дъвчене и пероралната суспензия в 10 ml вода се базира приблизително на доза от 6 mg/kg два пъти дневно (вж. точка 5.2).

[†]При телесно тегло между 11 и 20 kg която и да е от двете лекарствени форми може да бъде използвана. Забележка: Предлагат се таблетки за дъвчене от 25 mg и 100 mg.

[‡]Таблетката за дъвчене от 100 mg може да бъде разделена на две равни дози от 50 mg. Все пак, счупването на таблетките трябва да се избягва, когато е възможно.

Таблица 2

Препоръчителна доза на ISENTRESS гранули за перорална суспензия при доносни новородени (на възраст от раждането до 4 седмици [28 дни])*

Забележка: Ако майката е приела ISENTRESS 2-24 часа преди да роди, първата доза на кърмачето трябва да се даде между 24-48 часа след раждане.

Телесно тегло (kg)	Обем (доза) суспензия, който да бъде приложен
От раждането до 1 седмица – Дозиране веднъж дневно[†]	
2 до < 3	0,4 ml (4 mg) веднъж дневно
3 до < 4	0,5 ml (5 mg) веднъж дневно
4 до < 5	0,7 ml (7 mg) веднъж дневно
1 до 4 седмици – Дозиране два пъти дневно[‡]	
2 до < 3	0,8 ml (8 mg) два пъти дневно
3 до < 4	1 ml (10 mg) два пъти дневно
4 до < 5	1,5 ml (15 mg) два пъти дневно
*Няма налични данни за недоносни новородени. Употребата на ISENTRESS не се препоръчва при недоносни новородени. [†] Препоръчителните дози са въз основа на приблизителна доза от 1,5 mg/kg. [‡] Препоръчителните дози са въз основа на приблизителна доза от 3 mg/kg.	

Максималната доза на пероралната суспензия е 100 mg два пъти дневно.

Всяко саше за еднократна употреба съдържа 100 mg ралтегравир, който след разтваряне в 10 ml вода дава крайна концентрация 10 mg на ml (вж. точка 6.6).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да спазват назначените прегледи, тъй като дозировката на ISENTRESS трябва да се коригира в зависимост от растежа на детето.

Налични допълнителни лекарствени форми и количества на активното вещество:

ISENTRESS се предлага също и под формата на таблетки от 400 mg за употреба при възрастни, юноши и деца с телесно тегло поне 25 kg, които могат да поглъщат таблетки. При пациенти с телесно тегло поне 25 kg, но които не могат да поглъщат таблетки, трябва да се обмисли прием на таблетки за дъвчене. За допълнителна информация относно дозировката на таблетките от 400 kg и таблетките за дъвчене, прочетете съответните КХП.

ISENTRESS се предлага също и под формата на таблетки от 600 mg за употреба при възрастни и педиатрични пациенти (с телесно тегло поне 40 kg), приемани като 1 200 mg веднъж дневно (две таблетки от 600 mg) за нелекувани пациенти или пациенти с потисната вирусна репликация с първоначална схема на лечение ISENTRESS 400 mg два пъти дневно. За допълнителна информация относно прилагането на таблетките от 600 mg, прочетете кратката характеристика на продукта.

Старческа възраст

Има ограничена информация относно употребата на ралтегравир при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Ето защо в тази популация ISENTRESS трябва да се използва с повишено внимание.

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко до средно чернодробно увреждане. Безопасността и ефикасността на ралтегравир не са установени при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения. Следователно ISENTRESS трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Перорално приложение

ISENTRESS гранули за перорална суспензия могат да се прилагат със или без храна (вж. точка 5.2).

За подробности относно приготвяне и прилагане на суспензията, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Пациентите трябва да бъдат осведомени, че настоящата антиретровирусна терапия не води до излекуване от HIV и няма доказан ефект относно предотвратяването на риска от предаване на HIV на други индивиди по кръвен път.

Ралтегравир има относително ниска генетична бариера по отношение на резистентност. Поради това, когато е възможно, ралтегравир трябва да се прилага с две други активни АРТ, за да се намали до минимум възможността за вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (вж. точка 5.1).

При нелекувани пациенти, данните от клинични изпитвания относно използването на ралтегравир са ограничени до прилагането на комбинация с два нуклеотидни инхибитора на обратната транскриптаза (НИОТ) (емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат).

Депресия

Съобщава се депресия, включително суицидна идеация и суицидно поведение, особено при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване. Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване.

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на ралтегравир не са установени при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения. Следователно ралтегравир трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с предходна чернодробна дисфункция, включително хроничен хепатит, имат повишена честота на нарушенията на чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани в съответствие със стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

При пациенти с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия съществува повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се счита за мултифакторна (включително употреба на кортикостероиди, употреба на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), докладвани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат болки в ставите, скованост в ставите или затруднено движение.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, при започването на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Релевантни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (известна преди като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначи лечение.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, съобщаваното време до настъпването варира и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Антиациди

Едновременното приложение на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий води до понижаване на плазмените нива на ралтегравир. Едновременното приложение на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Рифампицин

Трябва да се внимава, когато ралтегравир се приема едновременно със силни индуктори на уридин дифосфат глюкуронозилтрансферазата (UGT) 1A1 (напр. рифампицин). Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир; въздействието върху ефикасността на ралтегравир е неизвестно. Ако все пак едновременното приложение с рифампицин е неизбежно, при възрастни трябва да се обсъди удвояване на дозата ралтегравир. Липсват данни, въз основа на които да се направят препоръки за едновременното приложение на ралтегравир с рифампицин при пациенти на възраст под 18 години (вж. точка 4.5).

Миопатия и рабдомиолиза

Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза. Да се използва с внимание при пациенти с анамнеза за миопатия или рабдомиолиза или с настоящи предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези състояния (вж. точка 4.8).

Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

Има съобщения за тежки, потенциално животозастрашаващи и фатални кожни реакции при пациенти, приемащи ралтегравир, в повечето случаи едновременно с други лекарствени продукти, свързани с такива реакции. Те включват случаите на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Реакции на свръхчувствителност също се съобщават и се характеризират с обрив, конституционални находки и понякога органна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност. Веднага прекратете приема на ралтегравир и други подозирани средства, ако се развият признаци или симптоми на тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (включително, но не ограничаващи се до тежък обрив или обрив придружен от треска, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, хепатит, еозинофилия, ангиоедем). Клиничното състояние, включително чернодробните аминотрансферази трябва да бъдат проследявани и да се започне подходяща терапия. Отлагане на спирането на лечението с ралтегравир или други подозирани средства, след началото на тежкия обрив може да доведе до животозастрашаваща реакция.

Обрив

Обрив се среща по-често при пациенти, провеждали лечение със схеми, съдържащи ралтегравир и дарунавир в сравнение с пациенти получаващи ралтегравир без дарунавир или дарунавир без ралтегравир (вж. точка 4.8).

Фруктоза

Този лекарствен продукт съдържа до 0,5 mg фруктоза на саше. Фруктозата може да увреди зъбите.

Захароза

Този лекарствен продукт съдържа до 4,7 mg захароза на саше. Захарозата може да увреди зъбите.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол (Е 420) до 1,5 mg на саше. При лекарствени продукти за перорално приложение, сорбитол може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания показват, че ралтегравир не е субстрат на цитохром Р450 (СYP) ензимите, не инхибира СYP1A2, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6 или СYP3A, не инхибира UDP глюкуронозил-трансферазите (UGTs) 1A1 и 2B7, не индуцира СYP3A4 и не потиска Р-гликопротеин-медирания транспорт. Въз основа на тези данни, не се очаква ралтегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или Р-гликопротеина.

Според *in vitro* и *in vivo* проучвания, ралтегравир се елиминира основно чрез метаболитния път на UGT1A1-медирано глюкурониране.

Наблюдавани са значителни интер- и интраиндивидуални колебания във фармакокинетиката на ралтегравир.

Ефект на ралтегравир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

В проучвания за взаимодействия, ралтегравир не е имал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на етравирин, маравирок, тенофовир дизопроксил фумарат, хормонални контрацептиви, метадон, мидазолам или боцепревир.

При някои проучвания, едновременното приложение на ралтегравир с дарунавир е довело до леко понижаване на плазмените концентрации на дарунавир; механизмът на този ефект не е известен. Въпреки това, ефектът на ралтегравир върху плазмените концентрации на дарунавир не изглежда да е клинично значим.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ралтегравир

Като се има предвид, че ралтегравир се метаболизира предимно чрез UGT1A1, то трябва да се внимава, когато ралтегравир се прилага едновременно със силни индуктори на UGT1A1 (напр., рифампицин). Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир; въздействието върху ефикасността на ралтегравир е неизвестно. Ако все пак едновременното приложение с рифампицин е неизбежно, при възрастни трябва да се обсъди удвояване на дозата ралтегравир. Липсват данни, въз основа на които да се направят препоръки за едновременното приложение на ралтегравир с рифампицин при пациенти на възраст под 18 години (вж. точка 4.4).

Влиянието на други силни индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими, като фенитоин и фенобарбитал, върху UGT1A1 е неизвестно. По-слаби индуктори (напр., ефавиренц, невирапин, етравирин, рифабутин, глюкокортикоиди, жълт кантарион, пиоглитазон) могат да бъдат използвани с препоръчителната доза ралтегравир.

Едновременното прилагане на ралтегравир с лекарствени продукти, за които е известно, че са мощни инхибитори на UGT1A1 (напр. атазанавир) може да повиши плазмените нива на ралтегравир. По-слабите UGT1A1 инхибитори (напр. индинавир, саквинавир) могат също да повишат плазмените нива на ралтегравир, но в по-малка степен в сравнение с атазанавир. Освен това, тенофовир дизопроксил фумарат може да увеличи плазмените нива на ралтегравир,

но механизмът на този ефект не е известен (вж. Таблица 3). По данни от клиничните изпитвания, голяма част от пациентите приемат по оптимизираната основна схема атазанавир и/или тенофовир дизопроксил фумарат, двете средства, които водят до повишение на плазмените нива на ралтегравир. Профилът на безопасност, наблюдаван при пациентите, които използват атазанавир и/или тенофовир дизопроксил фумарат е като цяло подобен на профила на безопасност при пациенти, които не са използвали тези средства. Следователно не се е налагала корекция на дозата.

Едновременното прилагане на ралтегравир с антиацитиди, съдържащи двувалентни метални катиони, може да понижи абсорбцията на ралтегравир чрез хелатиране, водещо до понижаване на плазмените нива на ралтегравир. Приемът на антиацитид, съдържащ алуминий и магнезий в рамките на 6 часа след прилагането на ралтегравир значимо понижава плазмените нива на ралтегравир. Следователно едновременното приложение на ралтегравир с антиацитиди, съдържащи алуминий и/или магнезий не се препоръчва. Едновременното приложение на ралтегравир с антиацитид, съдържащ калциев карбонат, понижава плазмените нива на ралтегравир, обаче това взаимодействие не се смята за клинично значимо. Следователно не се налага корекция на дозата при едновременно приложение на ралтегравир с антиацитид, съдържащ калциев карбонат.

Едновременното прилагане на ралтегравир с други средства, които повишават рН в стомаха (напр. омепразол и фамотидин) може да увеличи скоростта на абсорбция на ралтегравир и да доведе до повишени плазмени нива на ралтегравир (вж. Таблица 3). Профилът на безопасност в подгрупата с пациенти във фаза III изпитвания, приемащи инхибитори на протонната помпа или H2 антагонисти, е сравним с този при пациенти, приемащи тези антиацитиди. Следователно не се налага корекция на дозата при употребата на инхибитори на протонната помпа или H2 антагонисти.

Всички проучвания за взаимодействия са проведени при възрастни пациенти.

Таблица 3
Данни за фармакокинетични взаимодействия

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
<i>Протеазни инхибитори (ПИ)</i>		
атазанавир/ритонавир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 41 % ралтегравир C _{12hr} ↑ 77 % ралтегравир C _{max} ↑ 24 % (инхибиране на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир
типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 24 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 55 % ралтегравир C _{max} ↓ 18 % (индукция на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир.
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)</i>		
ефавиренц (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 36 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 21 % ралтегравир C _{max} ↓ 36 % (индукция на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир.

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
етравирин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 10 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 34 % ралтегравир C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 индукция) етравирин AUC ↑ 10 % етравирин C _{12hr} ↑ 17 % етравирин C _{max} ↑ 4 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или етравирин.
<i>Нуклеозидни/тидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
тенофовир дизопроксил фумарат (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 49 % ралтегравир C _{12hr} ↑ 3 % ралтегравир C _{max} ↑ 64 % (неизвестен механизъм на взаимодействие) тенофовир AUC ↓ 10 % тенофовир C _{24hr} ↓ 13 % тенофовир C _{max} ↓ 23 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или тенофовир дизопроксил фумарат.
<i>CCR5 инхибитори</i>		
маравирук (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 37 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 28 % ралтегравир C _{max} ↓ 33 % (неизвестен механизъм на взаимодействие) маравирук AUC ↓ 14 % маравирук C _{12hr} ↓ 10 % маравирук C _{max} ↓ 21 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или маравирук.
HCV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА		
<i>NS3/4A протеазни инхибитори (ПИ)</i>		
боцепревир (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↑ 4 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 25 % ралтегравир C _{max} ↑ 11 % (неизвестен механизъм на взаимодействие)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или боцепревир.
АНТИМИКРОБНИ		
<i>Антимикобактериални</i>		
рифампицин (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 40 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 61 % ралтегравир C _{max} ↓ 38 % (индукция на UGT1A1)	Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир. Ако едновременното приложение с рифампицин не може да се избегне, може да се обмисли удвояване на дозата на ралтегравир (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
СЕДАТИВНИ		
мидазолам (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	мидазолам AUC ↓ 8 % мидазолам C _{max} ↑ 3 %	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир или мидазолам. Тези резултати показват, че ралтегравир не е индуктор или инхибитор на CYP3A4 и следователно не се очаква ралтегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4.
АНТИАЦИДИ, СЪДЪРЖАЩИ МЕТАЛНИ КАТИОНИ		
антиацид, съдържащ алуминиев и магнезиев хидроксид (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 49 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 63 % ралтегравир C _{max} ↓ 44 % <u>2 часа преди приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 51 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 56 % ралтегравир C _{max} ↓ 51 % <u>2 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 30 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 57 % ралтегравир C _{max} ↓ 24 % <u>6 часа преди приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 13 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 50 % ралтегравир C _{max} ↓ 10 % <u>6 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 11 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 49 % ралтегравир C _{max} ↓ 10 % (хелатиране на метални катиони)	Антиациди, съдържащи алуминий и магнезий понижават плазмените нива на ралтегравир. Не се препоръчва едновременното приложение на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий.
антиацид, съдържащ калциев карбонат (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 55 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 32 % ралтегравир C _{max} ↓ 52 % (хелатиране на метални катиони)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир.

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
Други МЕТАЛНИ КАТИОНИ		
Железни соли	Очаквано: Ралтегравир AUC ↓ (хелатиране на метални катиони)	Прилагани едновременно се очаква железните соли да понижат плазмените нива на ралтегравир; приемането на железни соли поне два часа след прилагането на ралтегравир може да позволи този ефект да се ограничи.
H2 БЛОКЕРИ И ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
омепразол (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 37 % ралтегравир C _{12 hr} ↑ 24 % ралтегравир C _{max} ↑ 51 % (повишена разтворимост)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир.
фамотидин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 44 % ралтегравир C _{12 hr} ↑ 6 % ралтегравир C _{max} ↑ 60 % (повишена разтворимост)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир.
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинил Естрадиол Норелгестромин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	Етинил Естрадиол AUC ↓ 2 % Етинил Естрадиол C _{max} ↑ 6 % Норелгестромин AUC ↑ 14 % Норелгестромин C _{max} ↑ 29 %	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир или хормоналния контрацептив (на базата на естроген и/или прогестерон)
ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ		
метадон (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	метадон AUC ↔ метадон C _{max} ↔	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир или метадон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на гранули за перорална суспензия ралтегравир при бременни жени. Голям обем данни за бременни жени (за изхода на повече от 1 000 проспективно проследени случая на бременност) с експозиция на ралтегравир 400 mg два пъти дневно през първия триместър не показват малформативна токсичност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1000 проспективно проследени случая на бременност) с експозиция на ралтегравир 400 mg два пъти дневно през втория и/или третия триместър не показват повишен риск от фетална/неонатална токсичност.

Гранули за перорална суспензия ралтегравир трябва да се използват по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за фетуса. За препоръки по отношение на прилагането вижте точка 4.2.

Регистър на бременни, на които е приложено антиретровирусно средство

За проследяване на последствията при майката и фетуса при пациентки, на които неумишлено е прилаган ралтегравир по време на бременност, е създаден Регистър на бременни, на които е приложено антиретровирусното средство. Към лекарите е отправена молба, да регистрират пациентките в този регистър.

По правило, при вземане на решение да се прилагат антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни и съответно да се намали риска от вертикално предаване на HIV

на новороденото, трябва да се вземат предвид данните от проучвания при животни, както и клиничния опит при бременни жени, за да се определи безопасността за фетуса.

Кърмене

Ралтегравир/метаболитите се екскретират в кърмата до степен, при която има вероятност за поява на ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на ралтегравир/метаболитите в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

При мъжки и женски плъхове при дози до 600 mg/kg/ден, водещи до експозиция 3 пъти над експозицията при препоръчителната доза при хора, не са наблюдавани ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съобщени са случаи на замайване при някои пациенти при прилагане на лечебни схеми, съдържащи ралтегравир. Замайването може да повлияе способността на някои пациенти да шофират и работят с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При рандомизирани клинични изпитвания ралтегравир 400 mg два пъти дневно е приложен в комбинация с фиксирани или с оптимизирани основни схеми, за лечение на нелекувани (N=547) и на лекувани възрастни (N=462), за период до 96 седмици. Допълнително 531 нелекувани възрастни са получавали ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат за период до 96 седмици. Вижте точка 5.1.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение са главоболие, гадене и болки в корема. Най-често съобщаваната сериозна нежелана реакция е синдром на имунна реконституция и обрив. Честотата на преустановяване на лечението с ралтегравир поради нежелани реакции е 5 % или по-малка при клинични изпитвания.

По време на постмаркетинговата употреба на ралтегравир 400 mg два пъти дневно се съобщава за рабдомиолиза като нечеста сериозна нежелана реакция.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, счестени от изследователите за причинно-свързани с ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ), както и нежеланите реакции установени по време на постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органната класификация. Според честотата си, нежеланите лекарствени реакции се определят като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Инфекции и инфестации	нечести	генитален херпес, фоликулит, гастроентерит, херпес симплекс, херпес вирусна инфекция, херпес зостер, грип, абсцес на лимфен възел, молускум контагиозум, назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	нечести	кожен папилом
Нарушения на кръвта и лимфната система	нечести	анемия, желязодефицитна анемия, болезнени лимфни възли, лимфаденопатия, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	нечести	синдром на имунна реконституция, лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	чести нечести	понижен апетит кахексия, захарен диабет, дислипидемия, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиперлипидемия, хиперфагия, повишен апетит, полидипсия, нарушение на телесните мазнини
Психични нарушения	чести нечести	абнормни сънища, безсъние, кошмари, необичайно поведение, депресия психично нарушение, опит за самоубийство, тревожност, състояние на обърканост, потиснато настроение, голяма депресия, среднощно събуждане с трудно последващо заспиване, променено настроение, пристъп на паника, нарушен сън, суицидна идеация, суицидно поведение (особено при пациенти с данни за минали психични заболявания)

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Нарушения на нервната система	чести нечести	замайване, главоболие, психомоторна хиперактивност амнезия, синдром на карпален тунел, нарушена познавателна способност, нарушение на вниманието, постурално замайване, дисгеузия, хиперсомния, хипоестезия, летаргия, увредена памет, мигрена, периферна невропатия, парестезия, сънливост, тензионно главоболие, тремор, лошо качество на съня
Нарушения на очите	нечести	нарушение на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	чести нечести	вертиго шум в ушите
Сърдечни нарушения	нечести	палпитации, синусова брадикардия, камерни екстрасистоли
Съдови нарушения	нечести	горещи вълни, хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	нечести	дисфония, епистаксис, назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	чести нечести	раздуване на корема, коремна болка, диария, флатуленция, гадене, повръщане, диспепсия гастрит, коремен дискомфорт, болка в горната коремна област, коремна болезненост, аноректален дискомфорт, запек, сухота в устата, дискомфорт в епигастриума, ерозивен дуоденит, оригване, гастроезофагеална рефлуксна болест, гингивит, глосит, одинофагия, остър панкреатит, пептична язва, ректален кръвоизлив
Хепатобилиарни нарушения	нечести	хепатит, чернодробна стеатоза, алкохолен хепатит, чернодробна недостатъчност

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести нечести	обрив акне, алопеция, акнеiformен дерматит, суха кожа, еритема, лицева атрофия, хиперхидроза, липоатрофия, придобита липодистрофия, липохипертрофия, нощни изпотявания, прурито, сърбеж, генерализиран сърбеж, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, обрив със сърбеж, кожна лезия, уртикария, ксеродерма, синдром на Stevens-Johnson, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	нечести	артралгия, артрит, болка в гърба, болка в хълбока, костно-мускулна болка, миалгия, болка в шията, остеопения, болка в крайниците, тендонит, рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	нечести	бъбречна недостатъчност, нефрит, нефролитиаза, никтурия, бъбречна киста, бъбречно увреждане, тубулоинтерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия, менопаузни симптоми
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести нечести	астения, умора, пирексия дискомфорт в гърдите, втрисане, оток на лицето, увеличение на мастната тъкан, усещане за нервност, общо неразположение, субмандибуларно образуване, периферен оток, болка

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Изследвания	чести	повишена аланин аминотрансфераза, атипични лимфоцити, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени триглицериди в кръвта, повишена липаза, повишена панкреатична амилаза в кръвта
	нечести	намален абсолютен брой на неутрофилите, повишена алкална фосфатаза, намален албумин в кръвта, повишена кръвна амилаза, повишен кръвен билирубин, повишен холестерол в кръвта, повишен креатинин в кръвта, повишена кръвна захар, повишен уреен азот в кръвта, повишена креатининфосфокиназа, повишена кръвна захар на гладно, захар в урината, повишени липопротеини с висока плътност, повишено международно нормализирано съотношение, повишени липопротеини с ниска плътност, намален брой тромбоцити, еритроцити в урината, повишена обиколка на талията, повишено тегло, намален брой бели кръвни клетки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	нечести	инцидентно предозиране

Описание на избрани нежелани реакции

Съобщени са злокачествени заболявания при вече лекувани и нелекувани пациенти, които са започнали лечение с ралтегравир заедно с други антиретровирусни средства. Видовете и честотата на отделните злокачествени заболявания са такива, каквито се очакват при популация с висока степен на имунен дефицит. Рискът от развитие на злокачествени заболявания в тези проучвания е сходен в групите на ралтегравир и в групите, получавали сравнителни продукти.

При пациенти, лекувани с ралтегравир, са наблюдавани отклонения в лабораторните резултати на креатинин киназата от степен 2-4. Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза. Да се използва с повишено внимание при пациенти, които са имали миопатия или рабдомиолиза в миналото или имат някакви предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези състояния (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата не е известна (вж. точка 4.4).

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция към

асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, съобщаваното време до настъпването варира и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

За всяка от следните клинични нежелани реакции има поне един сериозен случай: генитален херпес, анемия, синдром на имунна реконституция, депресия, психично нарушение, опит за самоубийство, гастрит, хепатит, бъбречна недостатъчност, инцидентно предозиране.

В клинични проучвания на провеждали лечение пациенти, обрив, независимо от причината, се наблюдава по-често при схемите, съдържащи ралтегравир и дарунавир, в сравнение с тези, съдържащи ралтегравир без дарунавир или дарунавир без ралтегравир. С подобна честота се появява обрив, считан от изследователя за свързан с лекарството. Коригираната спрямо експозицията честота на обрива (всички причинители) е съответно 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а за обрив свързан с лекарството е съответно 2,4, 1,1 и 2,3 на 100 ПГ. Наблюдаваните в клинични проучвания обриви са леки до умерени по тежест и не са свързани с прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Пациенти, коинфектирани с хепатит В и/или с хепатит С вирус

При клинични изпитвания 79 пациенти коинфектирани с хепатит В, 84 коинфектирани с хепатит С и 8 пациенти коинфектирани с хепатит В и С са лекувани с ралтегравир в комбинация с други средства за HIV-1. Като цяло, профилът на безопасност на ралтегравир при пациенти с хепатит В и/или хепатит С коинфекция е подобен на този при пациенти без коинфекция с хепатит В и/или хепатит С, макар че честотата на отклоненията в АСАТ и АЛАТ понякога е по-висока в подгрупата на коинфектираните с хепатит В и/или хепатит С вирус.

На 96-та седмица, при вече лекувани пациенти отклонения в лабораторните показатели от степен 2 или по-висока, които представляват влошаване на степента спрямо изходните нива на АСАТ, АЛАТ или общ билирубин, възникват съответно при 29 %, 34 % и 13 % от коинфектираните пациенти, лекувани с ралтегравир, в сравнение с 11 %, 10 % и 9 % от всички останали лекувани с ралтегравир пациенти. На 240-та седмица, при нелекувани пациенти отклонения в лабораторните показатели от степен 2 или по-висока, които представляват влошаване на степента спрямо изходните нива на АСАТ, АЛАТ или общ билирубин, възникват съответно при 22 %, 44 % и 17 % от коинфектираните пациенти, лекувани с ралтегравир, в сравнение с 13 %, 13 % и 5 % от всички останали, лекувани с ралтегравир пациенти.

Педиатрична популация

Деца и юноши на възраст от 2 до 18 години

В изпитването IMPAACT P1066 ралтегравир е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 126 деца и юноши на възраст 2 до 18 години, инфектирани с HIV-1 и лекувани преди това с антиретровирусни средства (вж. точки 5.1 и 5.2). 96 от 126-те пациенти са получавали ралтегравир в препоръчителната доза.

При тези 96 деца и юноши честотата, типът и тежестта на свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции до 48-та седмица, са сравними с наблюдаваните при възрастни.

Един пациент е развил свързани с лекарствения продукт нежелани реакции от степен 3 – психомоторна хиперактивност, абнормно поведение и инсомния; един пациент е развил свързан с лекарствения продукт сериозен алергичен обрив от 2-ра степен.

Един пациент е развил свързани с лекарствения продукт лабораторни отклонения на АСАТ от степен 4 и на АЛАТ от степен 3, оценени като сериозни.

Кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до < 2 години

В изпитването IMPAАСТ P1066 ралтегравир е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 26 кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до < 2 години, инфектирани с HIV-1 (вж. точки 5.1 и 5.2).

При тези 26 кърмачета и малки деца честотата, типът и тежестта на свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции до 48-та седмица са сравними с наблюдаваните при възрастни.

Един пациент е развил свързан с лекарствения продукт сериозен алергичен обрив от 3-та степен, което е довело до прекратяване на лечението.

Новородени с експозиция на HIV-1

Подходящи за включване в изпитването IMPAАСТ P1110 (вж. точка 5.2) са кърмачета в поне 37-ма гестационна седмица и с телесно тегло поне 2 kg. Шестнадесет (16) новородени са получили 2 дози Isentress през първите 2 седмици от живота си и 26 новородени са получили дневни дози в продължение на 6 седмици, като всички са проследявани за период от 24 седмици. Няма клинично свързани с лекарствения продукт нежелани реакции, а има три свързани с лекарствения продукт нежелани отклонения при лабораторните показатели (една преходна неутропения от степен 4 при участник, получаващ профилактика със зидовудин, за предпазване от предаване на HIV от майка на дете и две на повишен билирубин (всяко едно, степен 1 и степен 2) не са счетени за сериозни и не са изисквали специфична терапия).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма специална информация за лечение при предозиране на ралтегравир.

При предозиране е добре да се предприемат стандартните поддържащи мерки, като изчистване на неабсорбирания материал от стомашно-чревния тракт, клинично проследяване (включително електрокардиограма) и при нужда - назначаване на поддържащо лечение. Трябва да се има предвид, че в клиничната практика ралтегравир се използва под формата на калиева сол. Не е известно до каква степен ралтегравир подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, интегразни инхибитори, АТС код: J05AJ01.

Механизъм на действие

Ралтегравир е интегразен инхибитор, активен срещу човешки имунодефицитен вирус (HIV-1). Ралтегравир потиска каталитичната активност на интегразата, HIV-кодиран ензим, необходим за вирусната репликация. Потискането на интегразата предотвратява ковалентното включване, или интегриране, на HIV генома в генома на клетката-гостоприемник. HIV геномите, които не могат да се интегрират, не могат да насочват продукцията на нови инфекциозни вирусни частици, така че, потискайки интеграцията, се пречи на развитието на вирусната инфекция.

Антивирусна активност *in vitro*

Ралтегравир в концентрация 31 ± 20 nM води до 95 % потискане (IC_{95}) на HIV-1 репликацията (отнася се за нетретирана, инфектирана с вирус култура) в култури от човешки Т--лимфоидни клетки, инфектирани с адаптирания към клетъчна линия HIV-1 вариант H9IIIВ. Освен това, ралтегравир инхибира вирусната репликация в култури от митоген--активирани човешки мононуклеари от периферна кръв, инфектирани с различни, предимно клинични изолати на HIV-1, в това число изолати от 5 не-В подвида и изолати, резистентни на инхибитори на обратната транскриптаза и протеазни инхибитори. При едноциклов инфекционен метод ралтегравир потиска инфектирането на 23 HIV изолати, представляващи 5 не-В подвида и 5 циркулиращи рекомбинантни форми с IC_{50} стойности в диапазона от 5 до 12 nM.

Резистентност

Повечето вируси, изолирани от пациенти, третирани неуспешно с ралтегравир, имат високи нива на резистентност към ралтегравир, в резултат от възникването на две или повече интегразни мутации. Повечето имат ключова мутация в аминокиселина 155 (N155 е променена на H), аминокиселина 148 (Q148 е променена на H, K или R) или аминокиселина 143 (Y143 е променена на H, C или R), заедно с една или повече допълнителни интегразни мутации (напр., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Ключовите мутации намаляват вирусната възприемчивост към ралтегравир, а добавянето на други мутации води до допълнително намаляване на вирусната възприемчивост. Факторите, които намаляват вероятността за развитие на резистентност, включват по-ниски изходни стойности на вирусно натоварване и употребата на други антиретровирусни средства. Мутациите водещи до резистентност към ралтегравир обикновено водят и до резистентност към интегразния инхибитор елвитегравир. Мутациите в аминокиселина 143 водят до по-висока резистентност към ралтегравир в сравнение с елвитегравир, а E92Q мутацията води до по-висока резистентност към елвитегравир в сравнение с ралтегравир. Вирусите, носители на мутация в аминокиселина 148, заедно с една или повече други мутации, водещи до резистентност към ралтегравир, може също да имат клинично значима резистентност към долутегравир.

Клиничен опит

Данните за ефикасност на ралтегравир се базират на анализи на 96-седмични данни от две рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания, (BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2, протоколи 018 и 019) при провеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV възрастни пациенти и анализ на 240-седмични данни от рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване, (STARTMRK, протокол 021) при непровеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти.

Ефикасност

Провеждали лечение възрастни пациенти

BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 (многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания) оценяват безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно срещу плацебо в комбинация с оптимизирана основна терапия (ООТ) при инфектирани с HIV пациенти на възраст 16 и повече години с документирана резистентност към поне едно лекарство от всеки от 3-те класа (НИОТ, ННИОТ, ПИ) антиретровирусни продукти. Преди рандомизиране, ООТ се избират от изследователя въз основа на предходната терапевтична анамнеза на пациента и изходно изследване за генотипна и фенотипна вирусна резистентност.

Демографските данни за пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики са сравними между групите, получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно и плацебо. Пациентите са имали предходна експозиция към брой антиретровирусни продукти с медиана 12 за брой години с медиана 10. При ООТ са използвани антиретровирусни терапии (АРТ) с медиана 4.

Резултати от 48-седмичен и 96-седмичен анализ

Резултатите от сборните проучвания BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 (седмица 48 и седмица 96) при пациенти, лекувани с препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно, са представени на Таблица 4.

Таблица 4

Резултати за ефикасност на седмица 48 и седмица 96

BENCHMRK 1 и 2 сборни Параметър	48 седмици		96 седмици	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)
Процент HIV РНК < 400 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Характеристика на изходно ниво [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 копия/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 и	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Оценка на чувствителността (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 и повече	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Процент HIV РНК < 50 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Характеристика на изходно ниво [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 копия/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 и	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Оценка на чувствителността (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 и повече	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Средна промяна на CD4 клетките (95 % CI), клетки/mm³				
Всички пациенти [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Характеристика на изходно ниво [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 копия/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 и	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Оценка на чувствителността (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)

BENCHMRK 1 и 2 сборни Параметър	48 седмици		96 седмици	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)
2 и повече	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват предварително, след това се третират като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95 % доверителен интервал (CI).

‡ При анализ по прогностични фактори, пациентите с вирусологичен неуспех се анализират като част от пациентите с < 400 и 50 копия/ml в края на лечението. За средната промяна в броя на CD4 при пациенти с вирусологичен неуспех в анализа е взета предвид изходната стойност.

§ Оценката на генотипната чувствителност (GSS) се определя като общи перорални АРТ при оптимизирана основна терапия (ООТ), към които вирусен изолат от пациента показва генотипна чувствителност, според изследвания за генотипна резистентност. Използване на енфувиртид за ООТ при нелекувани предварително с енфувиртид пациенти се брои за едно лекарство при ООТ. Също така, използването на дарунавир за ООТ при нелекувани предварително с дарунавир пациенти се брои за едно лекарство при ООТ.

С ралтегравир се постига вирусологичен отговор (при използване на подхода незавършен = неуспешен) от HIV РНК < 50 копия/ml при 61,7 % от пациентите на седмица 16 и 62,1 % на седмица 48 и 57,0 % на седмица 96. Някои пациенти развиват вирусологичен ребаунд между 16-та и 96-та седмица. Факторите, свързани с неуспех, включват висок вирусен товар на изходно ниво и ООТ, която не включва нито едно мощно активно средство.

Преминаване на ралтегравир

Проучванията SWITCHMRK 1 & 2 (Протоколи 032 и 033) оценяват инфектирани с HIV пациенти, получаващи потискащо (скрининг HIV РНК < 50 копия/ml; стабилна схема > 3 месеца) лечение с лопинавир 200 mg (+) ритонавир 50 mg 2 таблетки два пъти дневно плюс не по-малко от 2 нуклеозидни инхибитора на обратна транскриптаза и рандомизирани в отношение 1:1 за продължаване на лопинавир (+) ритонавир 2 таблетки два пъти дневно (съответно n=174 и n=178) или заместване на лопинавир (+) ритонавир с ралтегравир 400 mg два пъти дневно (съответно n=174 и n=176). Пациенти с предхождаща анамнеза за неуспешно вирусологично лечение не са изключени и броят на предходните антиретровирусни лечения не е ограничен.

Тези проучвания са прекратени след първичния анализ на ефикасността в седмица 24, тъй като те не успяват да демонстрират неинфериорност на ралтегравир в сравнение с лопинавир (+) ритонавир. И в двете проучвания към седмица 24, потискане на HIV РНК до по-малко от 50 копия/ml се поддържа в 84,4 % от групата на ралтегравир в сравнение с 90,6 % от групата на лопинавир (+) ритонавир, (Незавършили = неуспешно лекувани). Вижте точка 4.4 относно необходимостта за прилагане на ралтегравир с други две активни вещества.

Нелекувани възрастни пациенти

STARTMRK (многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване) прави оценка на безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно срещу ефавиренц 600 mg преди лягане, в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат, при инфектирани с HIV нелекувани пациенти с HIV РНК > 5 000 копия/ml. Рандомизацията е стратифицирана по скринираните нива на HIV РНК (≤50 000 копия/ml; и > 50 000 копия/ml) и по хепатит В или С статус (положителен или отрицателен).

Демографските данни на пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики между двете групи – получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно и ефавиренц 600 mg преди лягане, са сравними.

Резултати от анализи на 48-та седмица и 240-та седмица

По отношение на първичната крайна точка за ефикасност, частта от пациенти, постигащи HIV РНК < 50 копия/ml на седмица 48 е 241/280 (86,1 %) в групата на ралтегравир и 230/281 (81,9 %) в групата на ефавиренц. Разликата между леченията (ралтегравир – ефавиренц) е 4,2 %

със съответен 95 % CI от (-1,9, 10,3), което означава, че ралтегравир е неинфериорен по отношение на ефавиренц (p-стойност за неинфериорност < 0,001). В седмица 240, разликата между леченията (ралтегравир – ефавиренц) е 9,5 % със съответен 95 % CI от (1,7, 17,3). Резултатите от седмица 48 и седмица 240 за пациенти на препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно от изпитването STARTMRK са показани на Таблица 5.

Таблица 5
Резултати за ефикасност на седмица 48 и седмица 240

Изпитване STARTMRK	Седмица 48		Седмица 240	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)
Процент HIV РНК < 50 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Изходна характеристика [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 копия/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
брой CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 и				
≤ 200 клетки/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 клетки/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Вирусен подвид клон В	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
не-клон В	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Средна промяна на CD4 клетки (95 % CI), клетки/mm³				
Всички пациенти [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Изходна характеристика [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 копия/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
брой CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 и				
≤ 200 клетки/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 клетки/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Вирусен подвид клон В	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
не-клон В	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)
[†] Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват предварително, след това се третира като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95 % доверителен интервал (CI). [‡] При анализ по прогностични фактори, пациентите с вирусологичен неуспех се анализират като част от пациентите с < 50 и 400 копия/ml в края на лечението. За средната промяна в броя на CD4 при пациенти с вирусологичен неуспех в анализа е взета предвид изходната стойност. Забележка: Анализът се базира на всички налични данни. Ралтегравир и ефавиренц се прилагат с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат.				

Деца и юноши на възраст от 2 до 18 години

ИМРААСТ P1066 е открито многоцентрово изпитване фаза I/II, оценяващо фармакокинетичния профил, безопасността, поносимостта и ефикасността на ралтегравир при инфектирани с HIV деца. В това изпитване са включени 126 лекувани преди това деца и юноши на възраст от 2 до 18 години. Пациентите са стратифицирани по възраст, като първо са включени юношите, а след това, последователно – по-малките деца. Пациентите са получавали или таблетки от 400 mg (на възраст от 6 до 18 години), или таблетки за дъвчене (на възраст от 2 до по-малки от 12 години). Ралтегравир е прилаган с оптимизирана основна терапевтична схема.

Първоначалният етап за определяне на дозата включва интензивна фармакокинетична оценка. Изборът на доза е въз основа на постигането на плазмена експозиция и най-ниска концентрация на ралтегравир, сходни с тези при възрастни, както и въз основа на приемлива краткосрочна безопасност. След избора на доза са включени допълнителни пациенти за оценка на дългосрочната безопасност, поносимост и ефикасност. 96 от включените 126 пациенти са лекувани с ралтегравир в препоръчителната доза (вж. точка 4.2).

Таблица 6

Изходни характеристики и резултати за ефикасност на 24-та и 48-та седмица в изпитването ИМРААСТ P1066 (възраст от 2 до 18 години)

Параметър	Популация на окончателна доза	
	N=96	
Демографски показатели		
Възраст (години), медиана [обхват]	13 [2 – 18]	
Мъжки пол	49 %	
Раса		
Бяла	34 %	
Черна	59 %	
Изходни характеристики		
HIV-1 РНК в плазма (log ₁₀ копия/ml), средна [обхват]	4,3 [2,7 - 6]	
брой CD4 клетки (клетки /mm ³), медиана [обхват]	481 [0 – 2361]	
процент CD4, медиана [обхват]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 РНК > 100 000 копия/ml	8 %	
CDC HIV категория В или С	59 %	
Предшестваща антиретровирусна терапия, клас		
ННИОТ	78 %	
ПИ	83 %	
	24-та седмица	48-та седмица
Отговор		
Постигнат ≥ 1 log ₁₀ спад на HIV РНК от изходно ниво или < 400 копия/ml	72 %	79 %
Постигната HIV РНК < 50 копия/ml	54 %	57 %
Средно повишаване на броя на CD4 (%) от изходно ниво	119 клетки/mm ³ (3,8 %)	156 клетки/mm ³ (4,6 %)

Кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до < 2 години

В ИМРААСТ P1066 са включени също инфектирани с HIV кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до < 2 години, които са получавали антиретровирусна терапия преди това или като профилактика за предпазване от предаване на HIV от майка на дете, и/или като комбинирана антиретровирусна терапия за лечение на HIV инфекция. Ралтегравир е прилаган под формата на гранули за перорална суспензия независимо от приема на храна в комбинация с оптимизирана основна терапевтична схема, която включва лопинавир плюс ритонавир при две трети от пациентите.

Таблица 7

Исходни характеристики и резултати за ефикасност на 24-та и 48-та седмица в изпитването IMPAАСТ P1066 (възраст от 4 седмици до < 2 години)

Параметър	N=26	
Демографски показатели		
Възраст (седмици), медиана [обхват]	28 [4 – 100]	
Мъжки пол	65 %	
Раса		
Бяла	8 %	
Черна	85 %	
Исходни характеристики		
HIV-1 РНК в плазма (log ₁₀ копия/ml), средна [обхват]	5,7 [3,1 - 7]	
брой CD4 клетки (клетки /mm ³), медиана [обхват]	1 400 [131 – 3 648]	
процент CD4, медиана [обхват]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
HIV-1 РНК > 100 000 копия/ml	69 %	
CDC HIV категория В или С	23 %	
Предшестваща антиретровирусна терапия, клас		
ННИОТ	73 %	
НИОТ	46 %	
ПИ	19 %	
Отговор	24-та седмица	48-та седмица
Постигнат ≥ 1 log ₁₀ спад на HIV РНК от изходно ниво или < 400 копия/ml	91 %	85 %
Постигната HIV РНК < 50 копия/ml	43 %	53 %
Средно повишаване на броя на CD4 (%) от изходно ниво	500 клетки/mm ³ (7,5 %)	492 клетки/mm ³ (7,8 %)
Вирусологичен неуспех	24-та седмица	48-та седмица
Неотговорили	0	0
Пациенти с вирусологичен ребаунд	0	4
Брой пациенти с определен генотип*	0	2

*Един пациент е имал мутация на 155 позиция.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Както е демонстрирано при здрави доброволци, на които са приложени еднократни перорални дози ралтегравир на гладно, ралтегравир се абсорбира бързо, с $t_{\max}$ около 3 часа след прием на дозата. AUC и $C_{\max}$ на ралтегравир се повишават пропорционално на дозата в диапазон от 100 mg до 1 600 mg. $C_{12 \text{ hr}}$ на ралтегравир се повишава пропорционално на дозата в диапазон от 100 до 800 mg и малко по-малко от пропорционално на дозата в диапазона 100 mg до 1 600 mg. При пациенти не е установена дозова пропорционалност.

При прилагане два пъти дневно, фармакокинетичното стационарно състояние се постига бързо, приблизително през първите 2 дни от прилагането. Кумулирането при AUC и $C_{\max}$ е малко до липсващо, като има данни за леко кумулиране при $C_{12 \text{ hr}}$. Абсолютната бионаличност на ралтегравир не е определена.

Ралтегравир може да се приема със или без храна. При основните изпитвания за безопасност и ефикасност при инфектирани с HIV пациенти, ралтегравир е прилаган независимо от храната. Многократното приложение на ралтегравир след умерено богата на мазнини храна не повлиява AUC на ралтегравир в клинично значима степен, като се повишава с 13 % по отношение на прием на гладно. $C_{12 \text{ hr}}$ на ралтегравир е с 66 % по-висока и $C_{\max}$ е с 5 % по-висока след умерено богата на мазнини храна в сравнение с прием на гладно. Прилагането на ралтегравир след богата на мазнини храна повишава AUC и $C_{\max}$ близо 2 пъти и повишава $C_{12 \text{ hr}}$ до 4,1 пъти. Приложението на ралтегравир след бедна на мазнини храна намалява AUC и $C_{\max}$ съответно с

46 % и 52 %, а $C_{12\text{ hr}}$ по същество не се променя. Изглежда храната увеличава фармакокинетичната вариабилност по отношение приема на гладно.

Като цяло се наблюдава значителна вариабилност във фармакокинетиката на ралтегравир. За проследената в BENCHMRK 1 и 2 $C_{12\text{ hr}}$, коефициентът на вариация (CV) за интериндивидуална вариабилност = 212 % и CV за интраиндивидуална вариабилност = 122 %. Причините за вариабилност могат да включват разлики при едновременното приложение с храна и едновременно прилагани лекарства.

Разпределение

Ралтегравир се свързва приблизително 83 % с плазмените протеини при хора в диапазон на концентрацията от 2 до 10 μM .

Ралтегравир лесно преминава през плацентата при плъхове, но не прониква в значителна степен в мозъка.

При две проучвания на инфектирани с HIV-1 пациенти, получавали ралтегравир 400 mg два пъти дневно, ралтегравир се открива веднага в цереброспиналната течност. При първото проучване ($n=18$), медианата на концентрацията в цереброспиналната течност е била 5,8 % (диапазон от 1 до 53,5 %) от съответната плазмена концентрация. При второто проучване ($n=16$), медианата на концентрацията в цереброспиналната течност е била 3 % (диапазон от 1 до 61 %) от съответната плазмена концентрация. Медианите на тези съотношения са приблизително от 3 до 6 пъти по-ниски от свободната фракция на ралтегравир в плазмата.

Биотрансформация и екскреция

Апаратният терминален полуживот на ралтегравир е приблизително 9 часа, с по-кратка α -фаза на полуживот (~ 1 час), която съставлява голяма част от AUC. След прилагане на доза радиоизотопно маркиран ралтегравир перорално, приблизително 51 и 32 % от дозата се екскретират съответно във фекалиите и урината. Според наблюденията при предклиничните проучвания във фекалиите има само ралтегравир, по-голямата част от който вероятно е получена в резултат на хидролиза на ралтегравир-глюкуронид, секретиран в жлъчката. Два компонента, а именно ралтегравир и ралтегравир-глюкуронид, се откриват в урината и съставляват съответно около 9 и 23 % от дозата. Основното циркулиращо съединение е ралтегравир и той представлява приблизително 70 % от общата радиоактивност; останалата радиоактивност в плазмата се дължи на ралтегравир-глюкуронид. Проучванията с изоформ-селективни химически инхибитори и с ДНК-експресирана UDP-глюкуронозилтрансфераза (UGT) показват, че UGT1A1 е основният ензим, участващ в образуването на ралтегравир-глюкуронид. Така, данните показват, че основният механизъм за клирънс на ралтегравир при хора е UGT1A1-медирано глюкурониране.

UGT1A1 полиморфизъм

При сравнение на 30 лица с генотип *28/*28 с 27 лица с див тип генотип, средното геометрично съотношение (90 % CI) на AUC е 1,41 (0,96, 2,09) и средното геометрично съотношение на $C_{12\text{ hr}}$ е 1,91 (1,43, 2,55). Не се налага корекция на дозата при лица с понижена UGT1A1 активност, поради генетичен полиморфизъм.

Специални популации

Педиатрична популация

Проучване за сравнение на лекарствени форми при здрави възрастни доброволци показва, че таблетката за дъвчене и гранулите за перорална суспензия имат по-висока перорална бионаличност в сравнение с таблетката от 400 mg. В това проучване приложението на таблетките за дъвчене с богата на мазнини храна води до средно 6 % понижаване на AUC, 62 % понижаване на C_{max} и 188 % повишаване на C_{12hr} в сравнение с приложението на гладно. Приложението на таблетките за дъвчене с богата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на ралтегравир в клинично значима степен и таблетките за дъвчене могат да се прилагат независимо от приема на храна. Не е проучван ефекта на храната върху гранулите за перорална суспензия.

В таблица 8 са показани фармакокинетичните параметри на таблетките от 400 mg, на таблетките за дъвчене и на гранулите за перорална суспензия в зависимост от телесното тегло.

Таблица 8

Фармакокинетични параметри на ралтегравир в IMPAАСТ P1066 след приложението му в дозите, препоръчани в точка 4.2

Телесно тегло	Лекарствена форма	Доза	N*	Средна геометрична стойност (%CV†) на AUC _{0–12hr} (µM*час)	Средна геометрична стойност (%CV†) на C _{12hr} (nM)
≥ 25 kg	Филмирана таблетка	400 mg два пъти дневно	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Таблетка за дъвчене	Дозирание въз основа на телесното тегло, вижте таблиците за дозирание на таблетките за дъвчене	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 до < 25 kg	Таблетка за дъвчене	Дозирание въз основа на телесното тегло, вижте таблиците за дозирание на таблетките за дъвчене	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 до < 20 kg	Перорална суспензия	Дозирание въз основа на телесното тегло, вижте таблица 1 за дозирането	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)
*Брой пациенти с интензивни фармакокинетични (РК) резултати при окончателната препоръчителна доза.					
†Геометричен коефициент на вариация.					

Новородени с експозиция на HIV-1

IMPAАСТ P1110 е изпитване фаза I, оценяващо безопасността и фармакокинетиката на ралтегравир гранули за суспензия при стандартно лечение по схема за профилактика за предпазване от предаване на HIV от майка на дете при доносни новородени с експозиция на HIV-1. Кохорта 1 (N=16, 10 са с експозиция и 6 са без експозиция на ралтегравир *in utero*) получават 2 единични дози ралтегравир гранули за перорална суспензия (в рамките на 48 часа и на 7 – 10 ден след раждането); Кохорта 2 (N=26, всички са без експозиция на ралтегравир *in utero*) получават ралтегравир гранули за перорална суспензия в продължение на 6 седмици: 1,5 mg/kg веднъж дневно, като се започва в рамките на 48 часа от раждането през седмица 1; 3 mg/kg два пъти дневно през седмица 2 до 4 и 6 mg/kg два пъти дневно през седмица 5 и 6.

Таблица 9 показва фармакокинетичните параметри при новородени в Кохорта 2 при раждането и на възраст 2 седмици. Елиминитането на ралтегравир *in vivo* при хора е основно чрез метаболитния път на UGT 1A1 медирано глюкурониране. UGT 1A1 каталитичната активност е незначителна при раждане и съзрява след раждането. При препоръчителната доза за новородени на възраст по-малки от 4 седмици се взема предвид бързо увеличаващата се UGT 1A1 активност и клирънс на лекарството от раждането до възраст 4 седмици.

Таблица 9: Фармакокинетични параметри на ралтегравир в IMPAАСТ P1110 след дозиране на гранули за суспензия, въз основа на възраст и телесно тегло

Възраст (часове/дни) на РК проби	Доза (вж. Таблица 2)	N*	Средна геометрична стойност (%CV†) AUC (mg*hr/l)	Средна геометрична стойност (% CV†) C _{trough} (ng/ml)
Раждане – 48 часа	1,5 mg/kg веднъж дневно	25	38,2 (38,4 %)‡	947,9 (64,2 %) ‡
15 до 18 дни	3,0 mg/kg два пъти дневно	23	14,3 (43,3 %) §	558 (83,7 %) §

* Брой пациенти с интензивни фармакокинетични (РК) резултати при окончателната препоръчителна доза.
† Геометричен коефициент на вариация.
‡ AUC_{0-24hr} (N = 24); C_{24hr}
§ AUC_{0-12hr}; C_{12hr}

Старческа възраст

Не се наблюдава клинично значим ефект на възрастта върху фармакокинетиката на ралтегравир при здрави участници и пациенти с HIV-1 инфекция при изпитваната възрастова група (от 19 до 84 години, с малко индивиди над 65 години).

Пол, раса и ИТМ

При възрастни пациенти няма клинично значима разлика във фармакокинетиката, дължаща се на пол, раса или индекс за телесна маса (ИТМ).

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на непроменен лекарствен продукт е второстепенен път за елиминиране. При възрастни пациенти няма клинично значими фармакокинетични разлики между пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и здрави индивиди (вж. точка 4.2). Тъй като не е известно доколко ралтегравир подлежи на диализа, трябва да се избягва прилагане преди диализна сесия.

Чернодробно увреждане

Ралтегравир се елиминира основно чрез глюкурониране в черния дроб. При възрастни няма клинично значими фармакокинетични разлики между пациенти с умерена чернодробна недостатъчност и здрави индивиди. Ефектът на тежката чернодробна недостатъчност върху фармакокинетиката на ралтегравир не е проучен (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са неклинични токсикологични изпитвания с ралтегравир, включително конвенционални изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, токсичност върху развитието и ювенилна токсичност при мишки, плъхове, кучета и зайци. Ефектът при нива на експозиция, значително по-големи от клиничните, не показват особен риск при хора.

Мутагенност

Няма данни за мутагенност или генотоксичност при *in vitro* изследвания на микробната мутагенеза (Ames), *in vitro* алкално пречистващ анализ за разпад на ДНК и *in vitro* и *in vivo* проучвания за хромозомни аберации.

Канцерогенност

Проучванията за канцерогенност на ралтегравир при мишки не показват канцерогенен потенциал. При най-високите дозови нива, 400 mg/kg/дневно при жени и 250 mg/kg/дневно при мъже, експозицията в целия организъм е подобна на тази при клинични дози от 400 mg/два пъти дневно. При плъхове, тумори на носа/назофаринкса (сквамозно клетъчен карцином) се установяват при 300 и 600 mg/kg/дневно при женските и при 300 mg/kg/дневно при мъжките животни. Тази неоплазия може да е резултат от локалното отлагане и/или аспирация на лекарството върху лигавицата на носа/назофаринкса по време на пероралния прием на дозата и последващото хронично възпаление и зачервяване; вероятно тя е с ограничена релевантност относно планираното клинично използване. При NOAEL, експозицията в цялото тяло е подобна на тази при клинична доза от 400 mg два пъти дневно. Резултатите от стандартните генотоксични проучвания за оценяване на мутагенността и кластогенността са отрицателни.

Токсичност върху развитието

Ралтегравир не е бил тератогенен по време на експерименталните изпитвания за токсичност при плъхове и зайци. Според стойностите на AUC_{0-24 hr.}, леко повишение в честотата на случаите със свръхбройни ребра, отклонение от нормалния процес на развитие, се наблюдава при фетусите на женски плъхове при експозиция с ралтегравир приблизително 4,4-кратно по-висока от тази при хора - 400 mg два пъти дневно. Не са наблюдавани ефекти върху развитието при експозиция 3,4-кратно по-висока от тази при хора, 400 mg два пъти дневно, според стойностите на AUC_{0-24 hr.}. Подобни находки не са наблюдавани при зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- Хидроксипропилцелулоза
- Сукралоза
- Манитол (E 421)
- Моноамониев глициризинат
- Сорбитол (E 420)
- Фруктоза
- Аромат на банан
- Захароза
- Кросповидон, тип А
- Магнезиев стеарат
- Хипромелоза 2910/6сР
- Макрогол/ПЕГ 400
- Етилцелулоза 20 сР
- Амониев хидроксид
- Средноверижни триглицериди
- Олеинова киселина
- Микрокристална целулоза
- Кармелоза натрий

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години за неотворено саше.

След разтваряне: 30 минути, когато се съхранява при температура 30 С или по-ниска.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сашета от PET/алуминий/LLDPE.

Една картонена опаковка съдържа 60 сашета, две от 1 ml, две от 3 ml и две от 10 ml спринцовки за перорални форми и 2 смесителни чашки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Всяко саше за еднократна употреба съдържа 100 mg ралтегравир, който след разтваряне в 10 ml вода дава крайна концентрация 10 mg на ml.

След прилагане на необходимия обем, останалата суспензия в смесителната чашка не може да се използва отново и трябва да се изхвърли.

Родителите и/или полагащите грижи трябва да бъдат инструктирани да прочетат брошурата с инструкциите за употреба преди приготвяне и прилагане на ISENTRESS гранули за перорална суспензия на педиатрични пациенти.

Дозата трябва да бъде приложена перорално в рамките на 30 минути от смесването

Пълна информация относно приготвянето и прилагането на суспензията може да се намери в инструкциите за употреба в брошурата, приложена в картонената опаковка.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/436/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 декември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 14 май 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия 400 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 400 mg филмирани таблетки
ралтегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 400 mg ралтегравир (като калиева сол).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки
Съставна опаковка: 180 (3 бутилки по 60) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не преминавайте на Isentress с друго количество на активното вещество или лекарствена форма, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 (3 бутилки по 60) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ISENTRESS 400 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Бутилка за ISENTRESS 400 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 400 mg филмирани таблетки
ралтегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 400 mg ралтегравир (като калиева сол).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не преминавайте на Isentress с друго количество на активното вещество или лекарствена форма, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия 600 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 600 mg филмирани таблетки
ралтегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 600 mg ралтегравир (като калиева сол).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки
Съставна опаковка: 180 (3 бутилки по 60) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Две таблетки веднъж дневно

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не преминавайте на Isentress с друго количество на активното вещество или лекарствена форма, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 (3 бутилки по 60) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ISENTRESS 600 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Бутилка за ISENTRESS 600 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 600 mg филмирани таблетки
ралтегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 600 mg ралтегравир (като калиева сол).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Две таблетки веднъж дневно.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не преминавайте на Isentress с друго количество на активното вещество или лекарствена форма, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за 100 mg таблетки за дъвчене

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 100 mg таблетки за дъвчене
ралтегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg ралтегравир (като калиева сол).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа фруктоза, сорбитол, захароза и аспартам. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 таблетки за дъвчене

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не преминавайте на Isentress с друго количество на активното вещество или лекарствена форма, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/436/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ISENTRESS 100 mg таблетки за дъвчене

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ISENTRESS 100 mg – етикет за бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 100 mg таблетки за дъвчене
ралтегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg ралтегравир (като калиева сол).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа фруктоза, Е 420, захароза и Е 951. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 таблетки за дъвчене

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не преминавайте на Isentress с друго количество на активното вещество или лекарствена форма, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/436/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за 25 mg таблетки за дъвчене

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 25 mg таблетки за дъвчене
ралтегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg ралтегравир (като калиева сол).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа фруктоза, сорбитол, захароза и аспартам. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 таблетки за дъвчене

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не преминавайте на Isentress с друго количество на активното вещество или лекарствена форма, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/436/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ISENTRESS 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ISENTRESS 25 mg – етикет за бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 25 mg таблетки за дъвчене
ралтегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg ралтегравир (като калиева сол).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа фруктоза, Е 420, захароза и Е 951. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 таблетки за дъвчене

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не преминавайте на Isentress с друго количество на активното вещество или лекарствена форма, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/436/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за ISENTRESS 100 mg гранули за перорална суспензия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 100 mg гранули за перорална суспензия
ралтегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 100 mg ралтегравир (като калиева сол). След разтваряне пероралната суспензия има концентрация 10 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа фруктоза, сорбитол и захароза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 сашета, две от 1 ml, две от 3 ml и две от 10 ml спринцовки за перорални форми и 2 смесителни чашки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката и брошурата.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не преминавайте на Isentress с друго количество на активното вещество или лекарствена форма, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/436/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ISENTRESS 100 mg гранули за перорална суспензия

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Еднодозово саше за ISENTRESS 100 mg гранули за перорална суспензия – фолио на саше

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISENTRESS 100 mg гранули
Ралтегравир
Перорално приложение

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Isentress 400 mg филмирани таблетки ралтегравир (raltegravir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Ако Вие сте родител, чието дете приема Isentress, моля прочетете внимателно тази информация с Вашето дете.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Isentress и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Isentress
3. Как да приемате Isentress
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Isentress
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Isentress и за какво се използва

Какво представлява Isentress

Isentress съдържа активното вещество ралтегравир. Isentress е антивирусно лекарство, което действа срещу човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). Това е вирусът, който причинява синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН).

Как действа Isentress

Този вирус произвежда ензим, наречен ХИВ интеграз. Той помага на вируса да се размножава в клетките на тялото Ви. Isentress спира действието на този ензим. Когато се използва с други лекарства, Isentress може да намали количеството на ХИВ в кръвта Ви (наречено „вирусно натоварване“) и да увеличи броя на CD4 клетките Ви (вид бели кръвни клетки, които играят важна роля в поддържането на здрава имунна система, която помага за борба с инфекцията). Намаляването на количеството на ХИВ в кръвта може да подобри функционирането на имунната система. Това означава, че организъмът Ви може да се бори по-добре с инфекцията.

Кога трябва да се използва Isentress

Isentress се използва за лечение на хора, инфектирани с ХИВ. Вашият лекар Ви е предписал Isentress, за да Ви помогне да контролирате своята ХИВ инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Isentress

Не приемайте Isentress:

- ако сте алергични към ралтегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Isentress. Помнете, че Isentress не може да излекува ХИВ инфекцията Ви. Това означава, че може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ. Ето защо трябва да продължите редовно да посещавате своя лекар, докато приемате това лекарство.

Психични проблеми

Уведомете Вашия лекар, ако някога сте имали депресия или психично заболяване. При някои пациенти, приемащи това лекарство, са съобщени депресия, включително мисли и опити за самоубийство, особено при пациенти, които някога са имали депресия или психично заболяване.

Проблеми с костите

Някои пациенти, които вземат комбинирана антиретровирусна терапия, могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силно понижаване на активността на имунната система, по-високият индекс на телесна маса, могат да бъдат някои от многото рискови фактори за развитието на това заболяване. Признаците на остеонекрозата са скованост на ставите, болка в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някои от тези симптоми, моля, уведомете Вашия лекар.

Чернодробни проблеми

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако сте имали проблеми с черния дроб, включително хепатит В или С. Вашият лекар може да прецени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате това лекарство.

Инфекции

Уведомете незабавно Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някакви симптоми на инфекция – например повишена температура и/или неразположение. При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция и които са имали опортюнистична инфекция в миналото, могат да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, позволяващ му да се бори с инфекции, които може да са съществували, без видими симптоми.

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

Мускулни проблеми

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно, ако получите необяснима болка, напрежение или слабост в мускулите, докато приемате това лекарство.

Кожни проблеми

Свържете се с Вашия лекар веднага, ако получите обрив. При някои пациенти, приемащи това лекарство, са съобщени тежки и животозастрашаващи кожни реакции и алергични реакции.

Други лекарства и Isentress

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, отпускани със или без рецепта.

Isentress може да взаимодейства с други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате:

- антиациди (лекарство, което неутрализира или противодейства на киселината в стомаха, за да облекчи нарушеното храносмилане и киселините). Не се препоръчва да приемате Isentress с определени антиациди (съдържащи алуминий и/или магнезий). Говорете с Вашия лекар за други антиациди, които може да приемате.
- желязни соли (за лечение и профилактика на недостиг на желязо или анемия). Трябва да изчакате поне два часа между приема на желязни соли и приемането на Isentress, тъй като тези лекарства може да намалят ефикасността на Isentress.
- рифампицин (лекарство, използвано за лечение на някои инфекции като туберкулоза), тъй като то може да понижи Вашите нива на Isentress. Вашият лекар може да обмисли увеличаване на дозата Ви Isentress, ако приемате рифампицин.

Прием на Isentress с храна и напитки

Вижте точка 3.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.
- Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на което и да е лекарство, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не използвайте машини, не шофирайте и не карайте колело, ако се чувствате замаяни след прием на това лекарство.

Isentress съдържа лактоза

Това лекарство съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Isentress съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Isentress

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Isentress трябва да се използва в комбинация с други лекарства за ХИВ.

Колко да приемате

Възрастни

Препоръчителната доза е 1 таблетка (400 mg) два пъти дневно през устата.

Употреба при деца и юноши

Препоръчителната доза на Isentress при юноши и деца с телесно тегло поне 25 kg е 400 mg два пъти дневно през устата.

Не дъвчете, разтрошавайте или делете таблетките, тъй като това може да промени нивото на лекарството в организма Ви. Това лекарство може да се приема със или без храна или напитки.

Isentress се предлага и под формата на таблетки от 600 mg, таблетки за дъвчене и под формата на гранули за перорална суспензия.

Не заменяйте таблетките от 400 mg с таблетките от 600 mg, таблетки за дъвчене или гранули за перорална суспензия, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте приели повече от необходимата доза Isentress

Не вземайте повече таблетки, отколкото ви е препоръчал Вашия лекар. Ако вземете твърде много таблетки, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Isentress

- Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете я веднага щом си спомните.
- Обаче, ако вече е станало време за следващата Ви доза, прескочете пропуснатата доза и се върнете към редовната схема на прием.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Isentress

Важно е да приемате Isentress точно както Ви е казал Вашият лекар. Не променяйте дозата и не спирайте приема на това лекарство, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Не спирайте да приемате лекарството, защото:

- Много е важно да вземате всички лекарства за лечение на ХИВ, както са предписани и в определеното време на деня. Това може да помогне на лекарствата да действат по-добре. Освен това намалява вероятността лекарствата да не могат повече да се борят с ХИВ (наричано още „лекарствена резистентност“).
- Когато запасите ви от Isentress намалее, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е нужно, тъй като е много важно да не оставате без лекарства, дори и за кратко. През краткия период, в който не приемате лекарства, количеството вируси в кръвта Ви може да се увеличи. Това означава, че ХИВ вирусът ще развие резистентност към Isentress и лечението ще стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции – те са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Незабавно отидете на лекар, ако забележите което и да е от изброените:

- херпесна инфекция, включително и херпес зостер
- анемия, включително и такава в резултат на недостиг на желязо
- признаци и симптоми на инфекция или възпаление
- психични нарушения
- намерение или опит за самоубийство
- възпаление на стомаха
- възпаление на черния дроб
- чернодробна недостатъчност
- алергичен обрив
- определен тип проблеми с бъбреците
- поглъщане на лекарствен продукт в количество, надвишаващо препоръчителното

Ако забележите някоя от изброените нежелани реакции, незабавно отидете на лекар.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- понижен апетит
- проблеми със съня; странни сънища; кошмари; необичайно поведение; усещане за дълбока тъга и непълноценност
- чувство на замаяване; главоболие
- усещане за световъртеж
- подуване на корема; коремна болка; диария; прекомерно образуване на газове в стомаха и червата; гадене; повръщане; нарушено храносмилане; оригване
- определени видове обрив (по-често, когато се използва в комбинация с дарунавир)
- умора; необичайна уморяемост или слабост; висока температура
- повишени стойности на чернодробните показатели в кръвта; повишен брой бели кръвни клетки, повишени нива на мастите в кръвта; повишени нива на ензимите от слюнчените жлези или панкреаса.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- инфекция на космените фоликули; грип; кожна инфекция причинена от вирус, повръщане или диария причинени от инфекциозен агент, инфекции на горните дихателни пътища, абсцес на лимфен възел
- брадавици
- болезнен лимфен възел, понижен брой бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите, подуване на жлезите в областта на шия, подмишниците и слабините
- алергична реакция
- повишен апетит; диабет; повишени липиди и холестерол в кръвта; високи стойности на кръвната захар; прекомерна жажда, голяма загуба на тегло, високи нива на масти (като холестерол и триглицериди) в кръвта; нарушение на телесните мазнини
- усещане за тревожност; усещане за объркване, потиснато настроение, променливи настроения, пристъп на паника
- загуба на памет; болка в ръката поради притискане на нерв; нарушение на вниманието; замаяване при бърза смяна на положението на тялото; променен вкус; повишена сънливост; липса на енергия; забравяне; мигренозно главоболие; загуба на усещане; изтръпване или слабост на ръцете и/или краката; мравучкане; сънливост; тензионно главоболие; тремор; лошо качество на съня
- нарушение на зрението

- различни шумове в ушите – жужене, съскане, свирене, звън или други постоянни шумове в ушите
- палпитации, забавена сърдечна дейност, бърза или с нарушен ритъм сърдечна дейност
- горещи вълни; високо кръвно налягане
- дрезгав глас, груб или променен глас, кръвене от носа; запушване на носа
- болка в горната част на корема; ректален дискомфорт; запек; сухота в устата; киселини; болка при преглъщане; възпаление на панкреаса; язва или възпаление на стомаха или горната част на червата; кръвене от ануса; стомашен дискомфорт; възпаление на венците; подут, болезнено зачервен език
- натрупване на мазнини в черния дроб
- акне; необичайна загуба на коса или изтъняване на косъма; зачервяване на кожата; необичайно разпределение на мастната тъкан по тялото, това може да включва загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето, и натрупване на мастна тъкан в коремната област, прекомерно изпотяване; нощни изпотявания; задебеляване и сърбеж на кожата поради многократно разчесване; кожна лезия; суха кожа
- ставна болка; болест на болезнените стави; болка в гърба; болка в костите/мускулите; болезненост или слабост на мускулите, болка в шията; болка в ръцете или краката; възпаление на сухожилията; понижение на количеството на минерали в костите
- камъни в бъбреците; уриниране през нощта; бъбречна киста
- еректилна дисфункция; уголемяване на гърдите при мъже; симптоми на менопауза
- дискомфорт в гърдите; втрисане; оток на лицето; усещане за паника; общо неразположение; образуване в областта на врата; оток на дланите, глезените или ходилата; болка
- понижен брой бели кръвни клетки; понижен брой тромбоцити в кръвта (вид клетки, които подпомагат кръвосъсирването), кръвни изследвания показателни за намалена бъбречна функция; високо ниво на кръвната захар; повишени мускулни ензими в кръвта; захар в урината; червени кръвни клетки в урината; повишаване на теглото; повишаване размера на талията; понижение на протеина в кръвта (албумин); увеличение на времето за кръвосъсирване

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

- хиперактивност

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Isentress

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.
- Съхранявайте бутилката плътно затворена, със сушителя (изсушаващо средство), за да се предпази от влага. Не поглъщайте сушителя.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Isentress

Активното вещество е ралтегравир. Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg ралтегравир (като калиева сол).

Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, безводен калциев дихидрогенфосфат, хипромелоза 2208, полоксамер 407, натриев стеарилфумарат и магнезиев стеарат. Освен това, филмовото покритие съдържа следните неактивни съставки: поли(винилов алкохол), титанов диоксид, полиетиленгликол 3350, талк, червен железен оксид и черен железен оксид.

Как изглежда Isentress и какво съдържа опаковката

Филмираната таблетка 400 mg е елипсовидна, розова, маркирана с "227" от едната страна. Предлагат се два вида опаковки: опаковки от 1 бутилка по 60 таблетки и съставни опаковки, съдържащи 3 бутилки, всяка по 60 таблетки. Бутилката съдържа сушител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Isentress 600 mg филмирани таблетки ралтегравир (raltegravir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Ако Вие сте родител, чието дете приема Isentress, моля прочетете внимателно тази информация с Вашето дете.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Isentress и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Isentress
3. Как да приемате Isentress
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Isentress
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Isentress и за какво се използва

Какво представлява Isentress

Isentress съдържа активното вещество ралтегравир. Isentress е антивирусно лекарство, което действа срещу човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). Това е вирусът, който причинява синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН).

Как действа Isentress

Този вирус произвежда ензим, наречен ХИВ интеграза. Той помага на вируса да се размножава в клетките на тялото Ви. Isentress спира действието на този ензим. Когато се използва с други лекарства, Isentress може да намали количеството на ХИВ в кръвта Ви (наречено „вирусно натоварване“) и да увеличи броя на CD4 клетките Ви (вид бели кръвни клетки, които играят важна роля в поддържането на здрава имунна система, която помага за борба с инфекцията). Намаляването на количеството на ХИВ в кръвта може да подобри функционирането на имунната система. Това означава, че организмът Ви може да се бори по-добре с инфекцията.

Кога трябва да се използва Isentress

Isentress 600 mg филмирани таблетки се използва за лечение на възрастни и педиатрични пациенти с телесно тегло поне 40 kg, които са инфектирани с ХИВ. Вашият лекар Ви е предписал Isentress, за да Ви помогне да контролирате своята ХИВ инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Isentress

Не приемайте Isentress:

- ако сте алергични към ралтегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Isentress. Помнете, че Isentress не може да излекува ХИВ инфекцията Ви. Това означава, че може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ. Ето защо трябва да продължите редовно да посещавате своя лекар, докато приемате това лекарство.

Психични проблеми

Уведомете Вашия лекар, ако някога сте имали депресия или психично заболяване. При някои пациенти, приемащи това лекарство, са съобщени депресия, включително мисли и опити за самоубийство, особено при пациенти, които някога са имали депресия или психично заболяване.

Проблеми с костите

Някои пациенти, които вземат комбинирана антиретровирусна терапия, могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силно понижаване на активността на имунната система, по-високият индекс на телесна маса, могат да бъдат някои от многото рискови фактори за развитието на това заболяване. Признаците на остеонекрозата са скованост на ставите, болка в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някои от тези симптоми, моля, уведомете Вашия лекар.

Чернодробни проблеми

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако сте имали проблеми с черния дроб, включително хепатит В или С. Вашият лекар може да прецени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате това лекарство.

Инфекции

Уведомете незабавно Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някакви симптоми на инфекция – например повишена температура и/или неразположение. При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция и които са имали опортюнистична инфекция в миналото, могат да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, позволяващ му да се бори с инфекции, които може да са съществували, без видими симптоми.

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

Мускулни проблеми

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно, ако получите необяснима болка, напрежение или слабост в мускулите, докато приемате това лекарство.

Кожни проблеми

Свържете се с Вашия лекар веднага, ако получите обрив. При някои пациенти, приемащи това лекарство, са съобщени тежки и животозастрашаващи кожни реакции и алергични реакции.

Други лекарства и Isentress

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Isentress може да взаимодейства с други лекарства. Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате:

- антиациди (лекарство, което неутрализира или противодейства на киселината в стомаха, за да облекчи храносмилането и киселините).
- желязни соли (за лечение и профилактика на недостиг на желязо или анемия). Трябва да изчакате поне два часа между приема на желязни соли и приемането на Isentress, тъй като тези лекарства може да намалят ефикасността на Isentress.
- атазанавир (антиретровирусно лекарство)
- рифампицин (лекарство, използвано за лечение на някои инфекции като туберкулоза),
- типранавир/ритонавир (антиретровирусни лекарства)

Пазете списък със всички Ваши лекарства, за да го покажете на Вашия доктор или фармацевт.

- Може да поискате от Вашия лекар или фармацевт списък с лекарствата, които взаимодействат с Isentress.
- Не започвайте прием на ново лекарство, без да уведомите Вашия лекар. Той може да Ви каже дали е безопасно да приемате Isentress с други лекарства.

Прием на Isentress с храна и напитки

Вижте точка 3.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Isentress 1 200 mg (две таблетки от 600 mg веднъж дневно) не се препоръчва при бременност, тъй като не е проучван при бременни.
- Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.
- Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на което и да е лекарство, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не използвайте машини, не шофирайте и не карайте колело, ако се чувствате замаяни след прием на това лекарство.

Isentress съдържа лактоза

Това лекарство съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Isentress съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Isentress

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Isentress трябва да се използва в комбинация с други лекарства за ХИВ.

Колко да приемате

Възрастни, деца и юноши, с телесно тегло поне 40 kg

Препоръчителната доза е 1 200 mg , приемана като две таблетки от 600 mg веднъж дневно през устата.

Не дъвчете, разтрошавайте или делете таблетките, тъй като това може да промени нивото на лекарството в организма Ви. Това лекарство може да се приема със или без храна или напитки.

Isentress се предлага и под формата на таблетки от 400 mg, таблетки за дъвчене и под формата на гранули за перорална суспензия.

Не заменяйте таблетките от 600 mg с таблетките от 400 mg, таблетки за дъвчене или гранули за перорална суспензия, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте приели повече от необходимата доза Isentress

Не вземайте повече таблетки, отколкото ви е препоръчал Вашия лекар. Ако вземете твърде много таблетки, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Isentress

- Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете я веднага щом си спомните.
- Обаче, ако вече е станало време за следващата Ви доза, прескочете пропуснатата доза и се върнете към редовната схема на прием.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Isentress

Важно е да приемате Isentress точно както Ви е казал Вашият лекар. Не променяйте дозата и не спирайте приема на това лекарство, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Не спирайте да приемате лекарството, защото:

- Много е важно да вземате всички лекарства за лечение на ХИВ, както са предписани и в определеното време на деня. Това може да помогне на лекарствата да действат по-добре. Освен това намалява вероятността лекарствата да не могат повече да се борят с ХИВ (наричано още „лекарствена резистентност“).
- Когато запасите ви от Isentress намалеят, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е нужно, тъй като е много важно да не оставате без лекарства, дори и за кратко. През краткия период, в който не приемате лекарства, количеството вируси в кръвта Ви може да се увеличи. Това означава, че ХИВ вирусът ще развие резистентност към Isentress и лечението ще стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции – те са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Незабавно отидете на лекар, ако забележите което и да е от изброените:

- херпесна инфекция, включително и херпес зостер

- анемия, включително и такава в резултат на недостиг на желязо
- признаци и симптоми на инфекция или възпаление
- психични нарушения
- намерение или опит за самоубийство
- възпаление на стомаха
- възпаление на черния дроб
- чернодробна недостатъчност
- алергичен обрив
- определен тип проблеми с бъбреците
- поглъщане на лекарствен продукт в количество, надвишаващо препоръчителното

Ако забележите някоя от изброените нежелани реакции, незабавно отидете на лекар.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- понижен апетит
- проблеми със съня; странни сънища; кошмари; необичайно поведение; усещане за дълбока тъга и непълноценност
- чувство на замаяване; главоболие
- усещане за световъртеж
- подуване на корема; коремна болка; диария; прекомерно образуване на газове в стомаха и червата; гадене; повръщане; нарушено храносмилане; оригване
- определени видове обрив (по-често, когато се използва в комбинация с дарунавир)
- умора; необичайна уморяемост или слабост; висока температура
- повишени стойности на чернодробните показатели в кръвта; повишен брой бели кръвни клетки, повишени нива на мастите в кръвта; повишени нива на ензимите от слюнчените жлези или панкреаса.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- инфекция на космените фоликули; грип; кожна инфекция причинена от вирус, повръщане или диария причинени от инфекциозен агент, инфекции на горните дихателни пътища, абсцес на лимфен възел
- брадавици
- болезнен лимфен възел, понижен брой бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите, подуване на жлезите в областта на шия, подмишниците и слабините
- алергична реакция
- повишен апетит; диабет; повишени липиди и холестерол в кръвта; високи стойности на кръвната захар; прекомерна жажда, голяма загуба на тегло, високи нива на масти (като холестерол и триглицериди) в кръвта; нарушение на телесните мазнини
- усещане за тревожност; усещане за объркване, потиснато настроение, променливи настроения, пристъп на паника
- загуба на памет; болка в ръката поради притискане на нерв; нарушение на вниманието; замаяване при бърза смяна на положението на тялото; променен вкус; повишена сънливост; липса на енергия; забравяне; мигренозно главоболие; загуба на усещане; изтръпване или слабост на ръцете и/или краката; мравучкане; сънливост; тензионно главоболие; тремор; лошо качество на съня
- нарушение на зрението
- различни шумове в ушите – жужене, съскане, свирене, звън или други постоянни шумове в ушите
- палпитации, забавена сърдечна дейност, бърза или с нарушен ритъм сърдечна дейност
- горещи вълни; високо кръвно налягане
- дрезгав глас, груб или променен глас, кървене от носа; запушване на носа
- болка в горната част на корема; ректален дискомфорт; запек; сухота в устата; киселини; болка при преглъщане; възпаление на панкреаса; язва или възпаление на стомаха или горната част на червата; кървене от ануса; стомашен дискомфорт; възпаление на венците; подут, болезнено зачервен език

- натрупване на мазнини в черния дроб
- акне; необичайна загуба на коса или изтъняване на косъма; зачервяване на кожата; необичайно разпределение на мастната тъкан по тялото, това може да включва загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето, и натрупване на мастна тъкан в коремната област, прекомерно изпотяване; нощни изпотявания; задебеляване и сърбеж на кожата поради многократно разчесване; кожна лезия; суха кожа
- ставна болка; болест на болезнените стави; болка в гърба; болка в костите/мускулите; болезненост или слабост на мускулите, болка в шията; болка в ръцете или краката; възпаление на сухожилията; понижение на количеството на минерали в костите
- камъни в бъбреците; уриниране през нощта; бъбречна киста
- еректилна дисфункция; уголемяване на гърдите при мъже; симптоми на менопауза
- дискомфорт в гърдите; втрисане; оток на лицето; усещане за паника; общо неразположение; образуване в областта на врата; оток на дланите, глезените или ходилата; болка
- понижен брой бели кръвни клетки; понижен брой тромбоцити в кръвта (вид клетки, които подпомагат кръвосъсирването), кръвни изследвания показателни за намалена бъбречна функция; високо ниво на кръвната захар; повишени мускулни ензими в кръвта; захар в урината; червени кръвни клетки в урината; повишаване на теглото; повишаване размера на талията; понижение на протеина в кръвта (албумин); увеличение на времето за кръвосъсирване

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

- хиперактивност

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Isentress

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Съхранявайте бутилката плътно затворена, със сушителя (изсушаващо средство), за да се предпази от влага. Не поглъщайте сушителя.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Isentress

Активното вещество е ралтегравир. Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ралтегравир (като калиева сол).

Другите съставки са: микрокристална целулоза, хипромелоза 2910, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат. Освен това, филмовото покритие съдържа следните неактивни съставки: лактоза монохидрат, хипромелоза 2910, титанов диоксид, триацетин, железен оксид, жълт и черен железен оксид. Таблетката също може да съдържа следи от карнаубски восък.

Как изглежда Isentress и какво съдържа опаковката

Филмираната таблетка 600 mg е елипсовидна, жълта, маркирана с корпоративното лого на MSD и „242“ от едната страна и гладка от другата страна.

Предлагат се два вида опаковки: опаковки от 1 бутилка по 60 таблетки и съставни опаковки, съдържащи 3 бутилки, всяка по 60 таблетки. Бутилката съдържа сушител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Isentress 25 mg таблетки за дъвчене Isentress 100 mg таблетки за дъвчене ралтегравир (raltegravir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Ако Вие сте родител, чието дете приема Isentress, моля прочетете внимателно тази информация с Вашето дете.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Isentress и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Isentress
3. Как да приемате Isentress
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Isentress
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Isentress и за какво се използва

Какво представлява Isentress

Isentress съдържа активното вещество ралтегравир. Isentress е антивирусно лекарство, което действа срещу човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). Това е вирусът, който причинява синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН).

Как действа Isentress

Този вирус произвежда ензим, наречен ХИВ интеграз. Той помага на вируса да се размножава в клетките на тялото Ви. Isentress спира действието на този ензим. Когато се използва с други лекарства, Isentress може да намали количеството на ХИВ в кръвта Ви (наречено „вирусно натоварване“) и да увеличи броя на CD4 клетките Ви (вид бели кръвни клетки, които играят важна роля в поддържането на здрава имунна система, която помага за борба с инфекцията). Намаляването на количеството на ХИВ в кръвта може да подобри функционирането на имунната система. Това означава, че организмът Ви може да се бори по-добре с инфекцията.

Кога трябва да се използва Isentress

Isentress се използва за лечение на хора, са инфектирани с ХИВ. Вашият лекар Ви е предписал Isentress, за да Ви помогне да контролирате своята ХИВ инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Isentress

Не приемайте Isentress

- ако сте алергични към ралтегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Isentress. Помнете, че Isentress не може да излекува ХИВ инфекцията Ви. Това означава, че може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ. Ето защо трябва да продължите редовно да посещавате своя лекар, докато приемате това лекарство.

Психични проблеми

Уведомете Вашия лекар, ако някога сте имали депресия или психично заболяване. При някои пациенти, приемащи това лекарство, са съобщени депресия, включително мисли и опити за самоубийство, особено при пациенти, които някога са имали депресия или психично заболяване.

Проблеми с костите

Някои пациенти, които вземат комбинирана антиретровирусна терапия, могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силно понижаване на активността на имунната система, по-високият индекс на телесна маса, могат да бъдат някои от многото рискови фактори за развитието на това заболяване. Признаците на остеонекротозата са скованост на ставите, болка в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някои от тези симптоми, моля, уведомете Вашия лекар.

Чернодробни проблеми

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако сте имали проблеми с черния дроб, включително хепатит В или С. Вашият лекар може да прецени колко тежко е чернодробното ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате това лекарство.

Инфекции

Уведомете незабавно Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някакви симптоми на инфекция – например повишена температура и/или неразположение. При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция и които са имали опортюнистична инфекция в миналото, могат да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, позволяващ му да се бори с инфекции, които може да са съществували без видими симптоми.

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

Мускулни проблеми

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно, ако получите необяснима болка, напрежение или слабост в мускулите, докато приемате това лекарство.

Кожни проблеми

Свържете се с Вашия лекар веднага, ако получите обрив. При някои пациенти, приемащи това лекарство, са съобщени тежки и животозастрашаващи кожни реакции и алергични реакции.

Други лекарства и Isentress

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, отпускани със или без рецепта.

Isentress може да взаимодейства с други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате:

- антиациди (лекарство, което неутрализира или противодейства на киселината в стомаха, за да облекчи храносмилането и киселините). Не се препоръчва да приемате Isentress с определени антиациди (съдържащи алуминий и/или магнезий). Говорете с Вашия лекар за други антиациди, които може да приемате.
- желязни соли (за лечение и профилактика на недостиг на желязо или анемия). Трябва да изчакате поне два часа между приема на желязни соли и приемането на Isentress, тъй като тези лекарства може да намалят ефикасността на Isentress.
- рифампицин (лекарство, използвано за лечение на някои инфекции като туберкулоза), тъй като то може да понижи Вашите нива на Isentress. Вашият лекар може да обмисли увеличаване на дозата Ви Isentress, ако приемате рифампицин.

Прием на Isentress с храна и напитки

Вижте точка 3.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Isentress таблетки за дъвчене не се препоръчват при бременност, тъй като не са проучвани при бременни.
- Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.
- Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на което и да е лекарство, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не използвайте машини, не шофирайте и не карайте колело, ако се чувствате замаяни след прием на това лекарство.

Isentress 25 mg таблетка за дъвчене

Isentress 25 mg таблетка за дъвчене съдържа фруктоза

Това лекарство съдържа фруктоза до 0,54 mg във всяка таблетка.

Фруктозата може да увреди зъбите.

Isentress 25 mg таблетка за дъвчене съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа сорбитол (Е 420) до 1,5 mg във всяка таблетка.

Isentress 25 mg таблетка за дъвчене съдържа захароза

Това лекарство съдържа до 3,5 mg захароза във всяка таблетка за дъвчене от 25 mg.

Захарозата може да увреди зъбите.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди употребата на това лекарство.

Isentress 25 mg таблетка за дъвчене съдържа аспартам

Това лекарство съдържа до 0,47 mg аспартам (Е 951) във всяка таблетка за дъвчене от 25 mg, които са еквивалентни на до 0,05 mg фенилаланин. Аспартамът е източник на фенилаланин.

Може да Ви навреди ако имате фенилкетонурия, рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организъмът не може да го отделя правилно.

Isentress 25 mg таблетка за дъвчене съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Isentress 100 mg таблетка за дъвчене**Isentress 100 mg таблетка за дъвчене съдържа фруктоза**

Това лекарство съдържа фруктоза до 1,07 mg във всяка таблетка.

Фруктозата може да увреди зъбите.

Isentress 100 mg таблетка за дъвчене съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа сорбитол (Е 420) до 2,9 mg във всяка таблетка.

Isentress 100 mg таблетка за дъвчене съдържа захароза

Това лекарство съдържа до 7 mg захароза във всяка таблетка за дъвчене от 100 mg.

Захарозата може да увреди зъбите.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди употребата на това лекарство.

Isentress 100 mg таблетка за дъвчене съдържа аспартам

Това лекарство съдържа до 0,93 mg аспартам (Е 951) във всяка таблетка за дъвчене от 100 mg, които са еквивалентни на до 0,10 mg фенилаланин. Аспартамът е източник на фенилаланин.

Може да Ви навреди ако имате фенилкетонурия, рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организъмът не може да го отделя правилно.

Isentress 100 mg таблетка за дъвчене съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Isentress

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Isentress трябва да се използва в комбинация с други лекарства за ХИВ.

Таблетките за дъвчене от 100 mg могат да бъдат разделяни на две равни дози. Все пак, счупването на таблетките трябва да се избягва, когато е възможно.

Колко да приемате**Дозировка при деца на възраст от 2 до 11 години**

Вашият лекар ще определи точната доза таблетки за дъвчене въз основа на възрастта и телесното тегло на детето. Тази доза не трябва да надвишава 300 mg два пъти дневно. Лекарят ще Ви каже колко таблетки за дъвчене трябва да приема детето.

Isentress се предлага и под формата на таблетки от 400 mg, таблетки от 600 mg и гранули за перорална суспензия.

Не заменяйте таблетките за дъвчене с гранули за перорална суспензия, таблетки от 600 mg или таблетки от 400 mg, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Децата трябва да спазват назначените прегледи при лекаря, тъй като тяхната доза Isentress трябва да се коригира в зависимост от възрастта, растежа или повишаването на теглото. Техният лекар може също да реши да предпише таблетки от 400 mg, когато те могат да поглъщат таблетка.

Това лекарство може да се приема със или без храна или напитки.

Ако сте приели повече от необходимата доза Isentress

Не вземайте повече таблетки, отколкото Ви е препоръчал Вашият лекар. Ако вземете твърде много таблетки, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Isentress

- Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете я веднага щом се сетите.
- Обаче, ако вече е станало време за следващата Ви доза, прескочете пропуснатата доза и се върнете към редовната схема на прием.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Isentress

Важно е да приемате Isentress точно както Ви е казал Вашият лекар. Не променяйте дозата и не спирайте приема на това лекарство, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Не спирайте да приемате лекарството, защото:

- Много е важно да вземате всички лекарства за лечение на ХИВ, както са предписани и в определеното време на деня. Това може да помогне на лекарствата да действат по-добре. Освен това намалява вероятността лекарствата да не могат повече да се борят с ХИВ (наричано още „лекарствена резистентност“).
- Когато запасите Ви от Isentress намаляят, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е нужно, тъй като е много важно да не оставате без лекарства, дори и за кратко. През краткия период, в който не приемате лекарства, количеството вируси в кръвта Ви може да се увеличи. Това означава, че ХИВ вирусът ще развие резистентност към Isentress и лечението ще стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции – те са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Незабавно отидете на лекар, ако забележите което и да е от изброените:

- херпесна инфекция, включително и херпес зостер
- анемия, включително и такава в резултат на недостиг на желязо
- признаци и симптоми на инфекция или възпаление
- психични нарушения
- намерение или опит за самоубийство
- възпаление на стомаха
- възпаление на черния дроб
- чернодробна недостатъчност
- алергичен обрив
- определен тип проблеми с бъбреците
- поглъщане на лекарство в количество, надвишаващо препоръчителното

Ако забележите някоя от изброените нежелани реакции, незабавно отидете на лекар.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- понижен апетит
- проблеми със съня; странни сънища; кошмари; необичайно поведение; усещане за дълбока тъга и непълноценност

- чувство на замайване; главоболие
- усещане за световъртеж
- подуване на корема; коремна болка; диария; прекомерно образуване на газове в стомаха и червата; гадене; повръщане; нарушено храносмилане; оригване
- определени видове обрив (по-често, когато се използва в комбинация с дарунавир)
- умора; необичайна уморяемост или слабост; висока температура
- повишени стойности на чернодробните показатели в кръвта; повишен брой бели кръвни клетки, повишени нива на мастите в кръвта; повишени нива на ензимите от слюнчените жлези или панкреаса.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- инфекция на космените фоликули; грип; кожна инфекция причинена от вирус, повръщане или диария причинени от инфекциозен агент, инфекции на горните дихателни пътища, абсцес на лимфен възел
- брадавици
- болезнен лимфен възел, понижен брой бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите, подуване на жлезите в областта на шия, подмишниците и слабините
- алергична реакция
- повишен апетит; диабет; повишени липиди и холестерол в кръвта; високи стойности на кръвната захар; прекомерна жажда, голяма загуба на тегло, високи нива на масти (като холестерол и триглицериди) в кръвта; нарушение на телесните мазнини
- усещане за тревожност; усещане за объркване, потиснато настроение, променливи настроения, пристъп на паника
- загуба на памет; болка в ръката поради притискане на нерв; нарушение на вниманието; замайване при бърза смяна на положението на тялото; променен вкус; повишена сънливост; липса на енергия; забравяне; мигренозно главоболие; загуба на усещане; изтръпване или слабост на ръцете и/или краката; мравучкане; сънливост; тензионно главоболие; тремор; лошо качество на съня
- нарушение на зрението
- различни шумове в ушите – жужене, съскане, свирене, звън или други постоянни шумове в ушите
- палпитации, забавена сърдечна дейност, бърза или с нарушен ритъм сърдечна дейност
- горещи вълни; високо кръвно налягане
- дрезгав глас, груб или променен глас, кървене от носа; запушване на носа
- болка в горната част на корема; ректален дискомфорт; запек; сухота в устата; киселини; болка при преглъщане; възпаление на панкреаса; язва или възпаление на стомаха или горната част на червата; кървене от ануса; стомашен дискомфорт; възпаление на венците; подут, болезнено зачервен език
- натрупване на мазнини в черния дроб
- акне; необичайна загуба на коса или изтъняване на косъма; зачервяване на кожата; необичайно разпределение на мастната тъкан по тялото, това може да включва загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето, и натрупване на мастна тъкан в коремната област, прекомерно изпотяване; нощни изпотявания; задебеляване и сърбеж на кожата поради многократно разчесване; кожна лезия; суха кожа
- ставна болка; болест на болезнените стави; болка в гърба; болка в костите/мускулите; болезненост или слабост на мускулите, болка в шията; болка в ръцете или краката; възпаление на сухожилията; понижение на количеството на минерали в костите
- камъни в бъбреците; уриниране през нощта; бъбречна киста
- еректилна дисфункция; уголемяване на гърдите при мъже; симптоми на менопауза
- дискомфорт в гърдите; втрисане; оток на лицето; усещане за паника; общо неразположение; образуване в областта на врата; оток на дланите, глезените или ходилата; болка
- понижен брой бели кръвни клетки; понижен брой тромбоцити в кръвта (вид клетки, които подпомагат кръвосъсирването), кръвни изследвания показателни за намалена бъбречна функция; високо ниво на кръвната захар; повишени мускулни ензими в кръвта;

захар в урината; червени кръвни клетки в урината; повишаване на теглото; повишаване размера на талията; понижение на протеина в кръвта (албумин); увеличение на времето за кръвосъсирване

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

- хиперактивност

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Isentress

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Съхранявайте бутилката плътно затворена, със сушителя (изсушаващо средство), за да се предпази от влага. Не поглъщайте сушителя.
- Преди отпечатване, този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Isentress

Активното вещество е ралтегравир.

Isentress 25 mg таблетки за дъвчене:

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 25 mg ралтегравир (като калиева сол).

Другите съставки са: хидроксипропилцелулоза, сукралоза, захарин натрий, натриев цитрат дихидрат, манитол (Е 421), жълт железен оксид, моноамониев глициризинат, сорбитол (Е 420), фруктоза, естествени и изкуствени аромати (портокал, банан и маскиращ овкусител), аспартам (Е 951), захароза, кросповидон тип А, магнезиев стеарат, натриев стеарилфумарат, етилцелулоза 20 сР, амониев хидроксид, средноверижни триглицериди, олеинова киселина, хипромелоза 2910/6сР и макрогол/ПЕГ 400.

Isentress 100 mg таблетки за дъвчене:

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 100 mg ралтегравир (като калиева сол).

Другите съставки са: хидроксипропилцелулоза, сукралоза, захарин натрий, натриев цитрат дихидрат, манитол (Е 421), червен железен оксид, жълт железен оксид, моноамониев глициризинат, сорбитол (Е 420), фруктоза, естествени и изкуствени аромати (портокал, банан и маскиращ овкусител), аспартам (Е 951), захароза, кросповидон тип А, магнезиев стеарат, натриев стеарилфумарат, етилцелулоза 20 сР, амониев хидроксид, средноверижни триглицериди, олеинова киселина, хипромелоза 2910/6сР и макрогол/ПЕГ 400.

Как изглежда Isentress и какво съдържа опаковката

Isentress 25 mg таблетки за дъвчене:

Бледожълта, с аромат на портокал и банан, кръгла таблетка за дъвчене, с корпоративното лого на MSD от едната страна и надпис „473” от другата.

Предлага се един вид опаковка: 1 бутилка с 60 таблетки. Бутилката съдържа сушител.

Isentress 100 mg таблетки за дъвчене:

Бледооранжева, с аромат на портокал и банан, елипсовидна таблетка за дъвчене с делителна черта от двете страни с корпоративното лого на MSD и надпис „477” от едната страна, и без надпис от другата страна.

Предлага се един вид опаковка: 1 бутилка с 60 таблетки. Бутилката съдържа сушител.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Нидерландия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel: +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

Österreich

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

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ /ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Isentress 100 mg гранули за перорална суспензия ралтегравир (raltegravir)

Ако Вие сте родител или детегледач на дете, което приема Isentress, моля прочетете внимателно тази информация.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да давате това лекарство на Вашето дете, тъй като тя съдържа важна информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Isentress и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Isentress
3. Как да приемате Isentress
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Isentress
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. **Инструкции за употреба**-вижте брошурата с инструкции как да пригответе и дадете това лекарство

1. Какво представлява Isentress и за какво се използва

Какво представлява Isentress

Isentress съдържа активното вещество ралтегравир. Isentress е антивирусно лекарство, което действа срещу човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). Това е вирусът, който причинява синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН).

Как действа Isentress

Този вирус произвежда ензим, наречен ХИВ интеграз. Той помага на вируса да се размножава в клетките на тялото Ви. Isentress спира действието на този ензим. Когато се използва с други лекарства, Isentress може да намали количеството на ХИВ в кръвта Ви (наречено „вирусно натоварване“) и да увеличи броя на CD4 клетките Ви (вид бели кръвни клетки, които играят важна роля в поддържането на здрава имунна система, която помага за борба с инфекцията). Намалването на количеството на ХИВ в кръвта може да подобри функционирането на имунната система. Това означава, че организмът Ви може да се бори по-добре с инфекцията.

Кога трябва да се използва Isentress

Isentress се използва за лечение на възрастни, юноши, деца, малки деца и кърмачета, които са инфектирани с ХИВ и за лечение на новородени бебета, изложени на ХИВ-1 инфекция от майката. Вашият лекар Ви е предписал Isentress, за да Ви помогне да контролирате своята ХИВ инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Isentress

Не приемайте Isentress:

- ако сте алергични към ралтегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Isentress. Помнете, че Isentress не може да излекува ХИВ инфекцията Ви. Това означава, че може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ. Ето защо трябва да продължите редовно да посещавате своя лекар, докато приемате това лекарство.

Психични проблеми

Уведомете Вашия лекар, ако някога сте имали депресия или психично заболяване. При някои пациенти, приемащи това лекарство, са съобщени депресия, включително мисли и опити за самоубийство, особено при пациенти, които някога са имали депресия или психично заболяване.

Проблеми с костите

Някои пациенти, които вземат комбинирана антиретровирусна терапия, могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силно понижаване на активността на имунната система, по-високият индекс на телесна маса, могат да бъдат някои от многото рискови фактори за развитието на това заболяване. Признаците на остеонекрозата са скованост на ставите, болка в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някои от тези симптоми, моля, уведомете Вашия лекар.

Чернодробни проблеми

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако сте имали проблеми с черния дроб, включително хепатит В или С. Вашият лекар може да прецени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате това лекарство.

Инфекции

Уведомете незабавно Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някакви симптоми на инфекция – например повишена температура и/или неразположение. При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция и които са имали опортюнистична инфекция в миналото, могат да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, позволяващ му да се бори с инфекции, които може да са съществували, без видими симптоми.

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост,

слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

Мускулни проблеми

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно, ако получите необяснима болка, напрежение или слабост в мускулите, докато приемате това лекарство.

Кожни проблеми

Свържете се с Вашия лекар веднага, ако получите обрив. При някои пациенти, приемащи това лекарство, са съобщени тежки и животозастрашаващи кожни реакции и алергични реакции.

Други лекарства и Isentress

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, отпускани със или без рецепта.

Isentress може да взаимодейства с други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате:

- антиациди (лекарство, което неутрализира или противодейства на киселината в стомаха, за да облекчи храносмилането и киселините). Не се препоръчва да приемате Isentress с определени антиациди (съдържащи алуминий и/или магнезий). Говорете с Вашия лекар за други антиациди, които може да приемате.
- желязни соли (за лечение и профилактика на недостиг на желязо или анемия). Трябва да изчакате поне два часа между приема на желязни соли и приемането на Isentress, тъй като тези лекарства може да намалят ефикасността на Isentress.
- рифампицин (лекарство, използвано за лечение на някои инфекции като туберкулоза), тъй като то може да понижи Вашите нива на Isentress. Вашият лекар може да обмисли увеличаване на дозата Ви Isentress, ако приемате рифампицин.

Прием на Isentress с храна и напитки

Вижте точка 3.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Isentress гранули за перорална суспензия не се препоръчват при бременност, тъй като не са проучвани при бременни.
- Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.
- Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на което и да е лекарство, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не използвайте машини, не шофирайте и не карайте колело, ако се чувствате замаяни след прием на това лекарство.

Isentress 100 mg гранули за перорална суспензия съдържат фруктоза

Това лекарство съдържа фруктоза до 0,5 mg във всяко саше.

Фруктозата може да увреди зъбите.

Isentress 100 mg гранули за перорална суспензия съдържат сорбитол

Това лекарство съдържа сорбитол (E 420) до 1,5 mg във всяко саше.

Isentress 100 mg гранули за перорална суспензия съдържат захароза

Това лекарство съдържа до 4,7 mg захароза във всяко саше.

Захарозата може да увреди зъбите.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди употребата на това лекарство.

Isentress 100 mg гранули за перорална суспензия съдържат натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Isentress

Винаги давайте това лекарство на Вашето дете точно както Ви е казал неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря на Вашето дете, фармацевт или медицинска сестра. Isentress трябва да се използва в комбинация с други лекарства за ХИВ.

- Вижте точка „Инструкции за употреба“ в брошурата с инструкции относно приготвянето и даването на доза Isentress. Пазете брошурата и я следвайте всеки път, когато приготвяте това лекарство. Носете тази брошура когато посещавате лекаря на Вашето дете.
- Трябва да сте сигурни, че лекарят, фармацевтът или медицинската сестра са Ви обяснили как да смесвате и давате правилната доза на Вашето дете.
- Необходимо е гранулите да се смесят с вода преди употреба. Трябва да ги дадете на Вашето дете в рамките на 30 минути от смесването.
- С времето дозата ще се променя. Уверете се, че следвате инструкциите на Вашия лекар. Лекарят ще Ви каже дали и кога да спрете да давате Isentress на Вашето бебе.

Колко да се приема

Лекарят ще определи точната доза гранули за перорална суспензия въз основа на възрастта и теглото на кърмачето или малкото дете. Лекарят ще Ви каже колко от пероралната суспензия трябва да приеме кърмачето или малкото дете.

Вашето дете може да приема това лекарство със или без храна или напитки.

Isentress се предлага и под формата на таблетки от 400 mg, таблетки от 600 mg и таблетки за дъвчене.

Не заменяйте гранулите за перорална суспензия с таблетки за дъвчене, таблетки от 600 mg или таблетки от 400 mg, без преди това да сте говорили с лекаря на Вашето дете, фармацевт или медицинска сестра.

Децата трябва да спазват назначените прегледи при лекаря, тъй като тяхната доза Isentress се коригира в зависимост от възрастта, растежа или повишаването на теглото. Техният лекар може също да поиска да предпише таблетки за дъвчене, когато те могат да дъвчат таблетка.

Ако сте приели повече от необходимата доза Isentress

Не вземайте повече Isentress, отколкото Ви е препоръчал лекарят. Ако вземете повече, отколкото трябва, уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Isentress

- Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете я веднага щом си спомните.
- Обаче, ако вече е станало време за следващата Ви доза, прескочете пропуснатата доза и се върнете към редовната схема на прием.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Isentress

Важно е да приемате Isentress точно както Ви е казал Вашият лекар. Не променяйте дозата и не спирайте да давате това лекарство на Вашето дете, без преди това да сте говорили с неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Не спирайте да приемате лекарството, защото:

- Много е важно да вземате всички лекарства за лечение на ХИВ, както са предписани и в определеното време на деня. Това може да помогне на лекарствата да действат по-добре. Освен това намалява вероятността лекарствата да не могат повече да се борят с ХИВ (наричано още „лекарствена резистентност“).
- Когато запасите ви от Isentress намалее, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е нужно, тъй като е много важно да не оставате без лекарства, дори и за кратко. През краткия период, в който не приемате лекарства, количеството вируси в кръвта Ви може да се увеличи. Това означава, че ХИВ вирусът ще развие резистентност към Isentress и лечението ще стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции – те са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
Незабавно отидете на лекар, ако забележите което и да е от изброените:

- херпесна инфекция, включително и херпес зостер
- анемия, включително и такава в резултат на недостиг на желязо
- признаци и симптоми на инфекция или възпаление
- психични нарушения
- намерение или опит за самоубийство
- възпаление на стомаха
- възпаление на черния дроб
- чернодробна недостатъчност
- алергичен обрив
- определен тип проблеми с бъбреците
- поглъщане на лекарствен продукт в количество, надвишаващо препоръчителното

Ако забележите някоя от изброените нежелани реакции, незабавно отидете на лекар.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- понижен апетит
- проблеми със съня; странни сънища; кошмари; необичайно поведение; усещане за дълбока тъга и непълноценност
- чувство на замаяване; главоболие
- усещане за световъртеж
- подуване на корема; коремна болка; диария; прекомерно образуване на газове в стомаха и червата; гадене; повръщане; нарушено храносмилане; оригване
- определени видове обрив (по-често, когато се използва в комбинация с дарунавир)
- умора; необичайна уморяемост или слабост; висока температура
- повишени стойности на чернодробните показатели в кръвта; повишен брой бели кръвни клетки, повишени нива на мастите в кръвта; повишени нива на ензимите от слюнчените жлези или панкреаса.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- инфекция на космените фоликули; грип; кожна инфекция причинена от вирус, повръщане или диария причинени от инфекциозен агент, инфекции на горните дихателни пътища, абсцес на лимфен възел
- брадавици
- болезнен лимфен възел, понижен брой бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите, подуване на жлезите в областта на шия, подмишниците и слабините
- алергична реакция
- повишен апетит; диабет; повишени липиди и холестерол в кръвта; високи стойности на кръвната захар; прекомерна жажда, голяма загуба на тегло, високи нива на масти (като холестерол и триглицериди) в кръвта; нарушение на телесните мазнини
- усещане за тревожност; усещане за объркване, потиснато настроение, променливи настроения, пристъп на паника
- загуба на памет; болка в ръката поради притискане на нерв; нарушение на вниманието; замайване при бърза смяна на положението на тялото; променен вкус; повишена сънливост; липса на енергия; забравяне; мигренозно главоболие; загуба на усещане; изтръпване или слабост на ръцете и/или краката; мравучкане; сънливост; тензионно главоболие; тремор; лошо качество на съня
- нарушение на зрението
- различни шумове в ушите – жужене, съскане, свирене, звън или други постоянни шумове в ушите
- палпитации, забавена сърдечна дейност, бърза или с нарушен ритъм сърдечна дейност
- горещи вълни; високо кръвно налягане
- дрезгав глас, груб или променен глас, кървене от носа; запушване на носа
- болка в горната част на корема; ректален дискомфорт; запек; сухота в устата; киселини; болка при преглъщане; възпаление на панкреаса; язва или възпаление на стомаха или горната част на червата; кървене от ануса; стомашен дискомфорт; възпаление на венците; подут, болезнено зачервен език
- натрупване на мазнини в черния дроб
- акне; необичайна загуба на коса или изтъняване на косъма; зачервяване на кожата; необичайно разпределение на мастната тъкан по тялото, това може да включва загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето, и натрупване на мастна тъкан в коремната област, прекомерно изпотяване; нощни изпотявания; задебеляване и сърбеж на кожата поради многократно разчесване; кожна лезия; суха кожа
- ставна болка; болест на болезнените стави; болка в гърба; болка в костите/мускулите; болезненост или слабост на мускулите, болка в шията; болка в ръцете или краката; възпаление на сухожилията; понижение на количеството на минерали в костите
- камъни в бъбреците; уриниране през нощта; бъбречна киста
- еректилна дисфункция; уголемяване на гърдите при мъже; симптоми на менопауза
- дискомфорт в гърдите; втрисане; оток на лицето; усещане за паника; общо неразположение; образуване в областта на врата; оток на дланите, глезените или ходилата; болка
- понижен брой бели кръвни клетки; понижен брой тромбоцити в кръвта (вид клетки, които подпомагат кръвосъсирването), кръвни изследвания показателни за намалена бъбречна функция; високо ниво на кръвната захар; повишени мускулни ензими в кръвта; захар в урината; червени кръвни клетки в урината; повишаване на теглото; повишаване размера на талията; понижение на протеина в кръвта (албумин); увеличение на времето за кръвосъсирване

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

- хиперактивност

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Isentress

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сашето след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Гранулите за перорална суспензия трябва да бъдат дадени на пациента в рамките на 30 минути от смесването.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение. Не отваряйте сашетата Isentress докато не сте готови да пригответе доза.

Вижте инструкциите за употреба в брошурата за правилното изхвърляне на останалата част от лекарството.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Isentress

Активното вещество е ралтегравир. Всяко саше гранули за перорална употреба за еднократна употреба съдържа 100 mg ралтегравир (като калиева сол).

Другите съставки са: хидроксипропилцелулоза, сукралоза, манитол (Е 421), моноамониев глициризинат, сорбитол (Е 420), фруктоза, аромат на банан, захароза, кросповидон тип А, магнезиев стеарат, етилцелулоза 20 сР, амониев хидроксид, средноверижни триглицериди, олеинова киселина, хипромелоза 2910/6сР, макрогол/ПЕГ 400, микрокристална целулоза и кармелоза натрий.

Как изглежда Isentress и какво съдържа опаковката

Гранулите за перорална суспензия с вкус на банан представляват бял до почти бял прах, който може да съдържа жълти или бежови до светлокафяви частици в саше за еднократна употреба. Предлага се един вид опаковка: 1 картонена опаковка с 60 сашета, две спринцовки от 10 ml, две спринцовки от 3 ml и две спринцовки от 1 ml, 2 смесителни чашки, тази листовка и брошура с инструкции за употреба. Всяко саше за еднократна употреба съдържа 100 mg ралтегравир, който трябва да се разтвори в 10 ml вода, за получаване на крайна концентрация от 10 mg на ml.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ /ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Инструкции за употреба:

Носете тази брошура когато посещавате лекаря на Вашето дете.

Isentress 100 mg гранули за перорална суспензия
ралтегравир (raltegravir)

Инструкции за употреба при бебета

Трябва да сте сигурни, че сте прочели и разбрали тези инструкции за употреба.

Преди да започнете

Забележка: Трябва да сте сигурни, че Вашият лекар Ви е показал как да приготвите и давате Isentress за перорална суспензия.

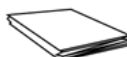
- Преди да започнете трябва ясно да сте разбрали тези инструкции. Ако не сте сигурни, обадете се на Вашия лекар.
- Много е важно внимателно да измервате водата и Isentress, като използвате правилната спринцовка.
- Преди да дадете Isentress на Вашето дете проверете срока на годност. Срокът на годност е отпечатан на картонената опаковка и на сашетата Isentress.
- Количеството Isentress зависи от възрастта и телесното тегло на Вашето дете, затова то ще се променя с времето.
Вашият лекар ще Ви каже правилната доза при всеки преглед, след като претегли Вашето дете.
Със сигурност трябва да спазвате часовете за преглед при лекаря, за да получите нова информация за дозирането на лекарството с израстването на Вашето дете.
През първата седмица от живота на Вашето дете ще давате Isentress веднъж дневно. След това ще го давате два пъти дневно.
- Тази брошура Ви казва как да:
 - Пригответе Isentress в течна форма
 - Измерите правилната доза, като използвате спринцовка
 - Давате Isentress на Вашето дете
 - Почиствате

Съдържание на комплекта

- Картонена опаковка



- Инструкции (тази брошура)

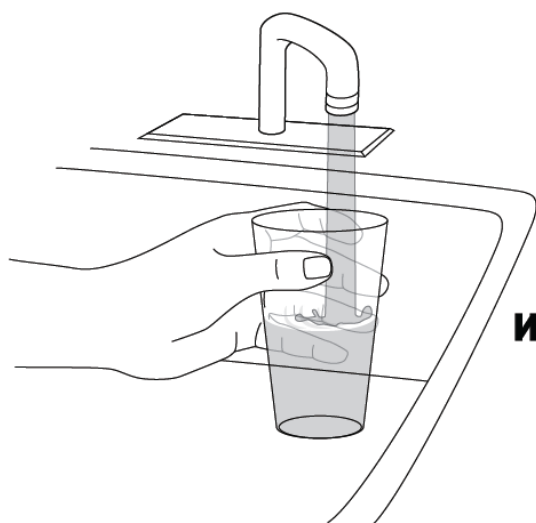


- Листовка за пациента

- 2 смесителни чашки



- 60 сашета Isentress гранули



ИЛИ



- 6 спринцовки

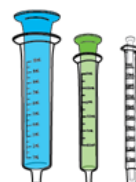
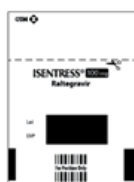


- 2 **сини** (10 ml) спринцовки
- 2 **зелени** (3 ml) спринцовки
- 2 **бели** (1 ml) спринцовки

Комплектът съдържа допълнителна чашка и комплект спринцовки, в случай че едната се изгуби или повреди. Не употребявайте повредени чашки или спринцовки.

Стъпка 1. Пригответе се

- Настанете Вашето дете на безопасно място. Ще се нуждаете от двете си ръце, за да пригответе Isentress.
- Измийте ръцете си със сапун и вода.
- Извадете това, от което имате нужда, за да пригответе 1 доза и го поставете на чиста повърхност:



1 смесителна чашка

(Отворете капака на смесителната чашка, като използвате палчето)

1 саше
Isentress гранули

чиста
чаша

3 спринцовки
(Пригответе по една от всеки размер, но ще имате нужда само от 1 или 2, в зависимост от необходимата доза)

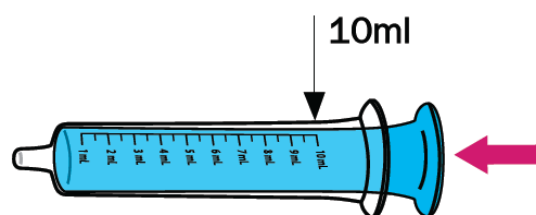
Стъпка 2. Напълнете чаша с вода

Напълнете чистата чаша с питейна вода от чешмата или използвайте бутилирана, негазирана вода. Водата трябва да е със стайна температура.

Стъпка 3. Напълнете синята спринцовка с вода

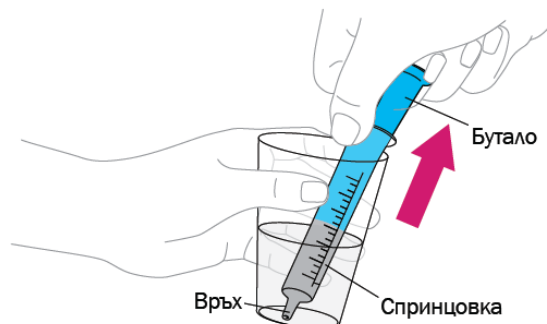
Натиснете буталото на **синята** спринцовка докрай.

Сложете върха на спринцовката в чашата с вода.
Изтеглете обратно буталото.
Спрете, когато водата достигне до маркировката за 10 ml



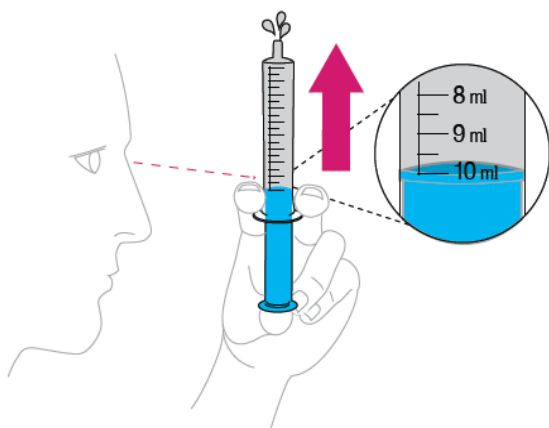
Стъпка 4. Проверете за въздушни мехурчета

Дръжте спринцовката с върха нагоре.
Почукайте я с пръст, за да изгоните въздушните мехурчета нагоре.



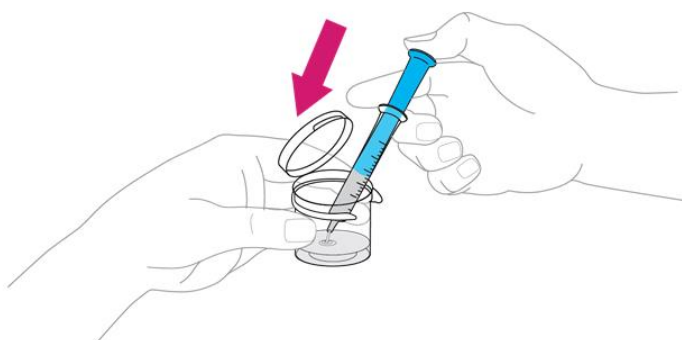
Бавно натиснете буталото, за да изкарате въздуха.





Проверете отново количеството вода в спринцовката. Ако е под 10 ml, сложете върха на спринцовката обратно във водата и издърпайте буталото назад докато водата стигне до маркировката за 10 ml.

Стъпка 5. Добавете 10 ml вода в смесителната чашка

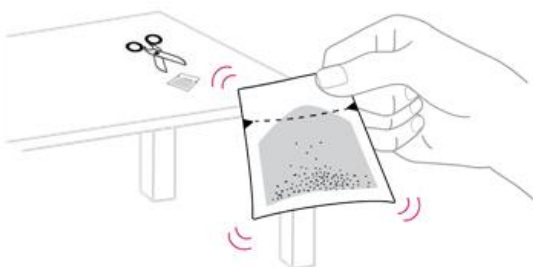


Стъпка 6. Добавете Isentress в чашката

Забележка преди да добавите Isentress:

Уверете се, че Вие и Вашето дете сте готови! След като пригответе Isentress, го използвайте в рамките на 30 минути.

Изхвърлете останалото количество Isentress, след като сте дали дозата на Вашето дете.



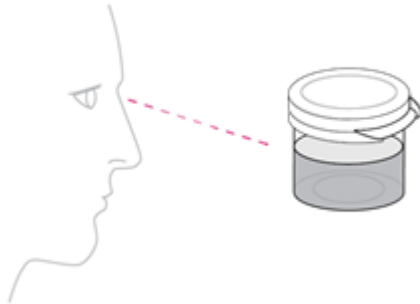
Скъсайте или срежете сашето, за да го отворите и добавете всичките гранули към водата в смесителната чашка. Уверете се, че сашето е напълно празно.

Вземете 1 саше Isentress и разклатете гранулите към дъното на сашето.



Стъпка 7. Смесете Isentress с водата

Затворете капака на смесителната чашка с шпакване. Внимателно въртете с кръгово движение смесителната чашка за 45 секунди, за да смесите гранулите с водата. Използвайте часовник или таймер, за да отмерите 45 секунди. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ** сместа



Проверете, за да се уверите, че гранулите са смесени. Ако не са се смесили, повъртете ги още малко. Сместа трябва да изглежда мътна.

Стъпка 8. Проверете Вашата рецепта

Използвайте количеството доза в 'ml', предписана от лекаря.

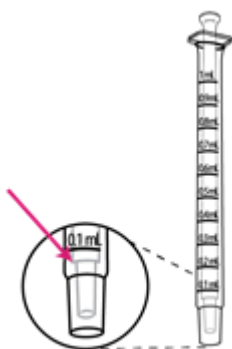
Запомнете, че дозата може да се променя всеки път, когато отидете при лекаря, затова се уверете, че имате цялата последна информация. Трябва да сте сигурни, че спазвате часовете за преглед при Вашия лекар, за да може Вашето дете да получи правилната доза!

Стъпка 9. Изберете необходимата Ви спринцовка

Изберете правилната спринцовка за дозата на Вашето дете:

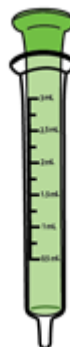
БЯЛА
(1 ml)

за доза 1 ml или по-малка
10 ml



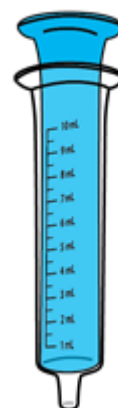
ЗЕЛЕНА
(3 ml)

за доза от 1,5 ml до 3 ml



СИНЯ
(10 ml)

за доза от 3,5 ml до



Преместете тази част на буталото до правилната маркировка на спринцовката

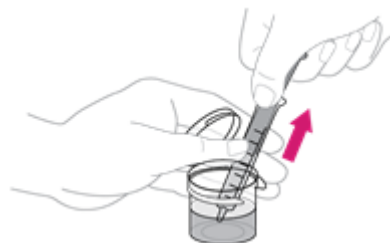
След това намерете милилитрите върху тялото на спринцовката, които отговарят на дозата на Вашето дете.

Стъпка 10. Измерете Isentress

Натиснете буталото на спринцовката докрай.



Сложете върха на спринцовката в чашата с приготвения Isentress и изтеглете назад буталото.



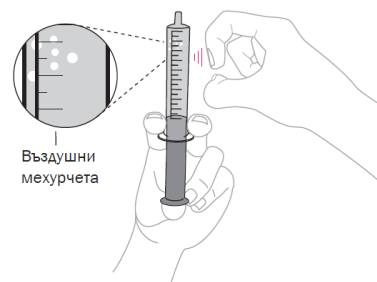
Спрете, когато стигнете до линията, отговаряща на предписаната доза на Вашето дете.

ВАЖНО:

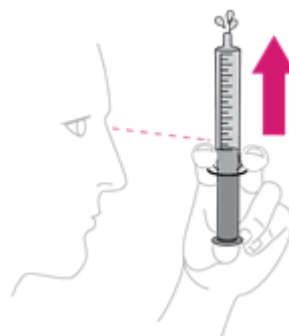
- Дозата на Вашето дете може да се различава от тази, показана на илюстрацията.
- Обикновено остава някакво количество от приготвения Isentress в смесителната чашка.

Стъпка 11. Проверете за въздушни мехурчета

Дръжте спринцовката с върха нагоре. Почукайте я с пръст, за да изкарате въздушните мехурчета.



Бавно натиснете буталото, за да изкарате въздуха.



Проверете отново количеството Isentress в спринцовката.

Ако е по-малко от предписаната доза, сложете върха на спринцовката обратно в смесителната чашка с приготвен Isentress и издърпайте назад буталото, докато стигнете маркировката с правилната доза.

Стъпка 12. Дайте Isentress на Вашето дете

Сложете върха на спринцовката в устата на Вашето дете, така че да докосне дясната или лявата страна на бузата.



Бавно натиснете буталото, за да дадете приготвения Isentress. Ако Вашето дете се дразни, извадете върха на спринцовката от устата и опитайте отново. Важно е Вашето дете да приеме цялата предписана доза (малкият остатък във върха на спринцовката е приемлив).

ВАЖНО: Ако Вашето дете не приеме цялата предписана доза или изплюе малко от нея, обадете се на Вашия лекар, за да разберете какво да правите.

Стъпка 13. Почистете

Изсипете останалата част от приготвения Isentress в боклука.

Не го изливайте в мивката.

Извадете буталата на всички използвани спринцовки.

Измийте на ръка спринцовките, буталата и смесителната чашка с топла вода и препарат за миене на съдове. Не мийте в съдомиялна.



Изплакнете с вода и оставете да изсъхнат. Сложете всичко на чисто и сухо място.

Как трябва да съхранявам Isentress?

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Не отваряйте сашета Isentress, докато не сте готови да пригответе дозата.

Уверете се, че спазвате часовете за преглед при Вашия лекар, за да знаете винаги колко Isentress да дадете.