

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 400 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de raltégravir (sous forme potassique).

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 26,06 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimé ovale, rose, portant « 227 » sur une face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

ISENTRESS est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) (voir rubriques 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Posologie

ISENTRESS doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux (ARV) actifs (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### *Adultes*

La posologie recommandée est de 400 mg (un comprimé), deux fois par jour.

#### *Population pédiatrique*

La posologie recommandée pour les patients pédiatriques pesant au moins 25 kg est de 400 mg (un comprimé) deux fois par jour. Le comprimé à croquer peut être utilisé en cas d'impossibilité à avaler le comprimé.

Autres formulations et dosages disponibles :

ISENTRESS est également disponible sous la forme de comprimé à croquer et sous la forme de granulés pour suspension buvable. Se référer aux RCP des comprimés à croquer et des granulés pour suspension buvable pour des informations additionnelles sur la posologie.

La sécurité et l'efficacité du raltégravir chez les nouveau-nés prématurés (<37 semaines de gestation) et de faible poids de naissance (<2 000 g) n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données disponibles pour cette population et aucune recommandation posologique ne peut être faite.

La posologie maximale pour le comprimé à croquer est de 300 mg deux fois par jour. En raison de la différence des profils pharmacocinétiques, ni les comprimés à croquer ni les granulés pour suspension

buvable ne doivent être remplacés par le comprimé à 400 mg ou le comprimé à 600 mg (voir rubrique 5.2). Les comprimés à croquer et les granulés pour suspension buvable n'ont pas été étudiés chez les adultes ou les adolescents (de 12 à 18 ans) infectés par le VIH.

ISENTRESS est également disponible pour les adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg), sous forme de comprimé à 600 mg devant être administré à la posologie de 1 200 mg une fois par jour (2 comprimés de 600 mg) chez les patients naïfs de traitement ou les patients virologiquement contrôlés par un traitement initial d'ISENTRESS 400 mg en deux prises par jour. Le comprimé à 400 mg ne doit pas être utilisé pour le schéma posologique à 1 200 mg en une prise par jour. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du comprimé à 600 mg pour plus d'informations sur la posologie.

#### *Sujets âgés*

Les informations concernant l'utilisation du raltégravir chez le sujet âgé sont limitées (voir rubrique 5.2). ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence dans cette population.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés d'ISENTRESS 400 mg peuvent être administrés avec ou sans aliments.

Les comprimés ne doivent pas être croqués, écrasés ou coupés en raison de changements attendus dans le profil pharmacocinétique.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Données générales

Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux actuels ne guérissent pas l'infection par le VIH et qu'ils n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission du VIH par voie sanguine.

Le raltégravir a une barrière génétique à la résistance relativement basse. Par conséquent, chaque fois que possible, le raltégravir doit être administré avec deux autres agents antirétroviraux actifs afin de réduire le risque d'échec virologique et le développement de résistance (voir rubrique 5.1).

Chez les patients naïfs de traitement, les données issues de l'étude clinique menée avec le raltégravir sont limitées à son utilisation en association avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil).

#### Dépression

Des cas de dépression, incluant des idées et des comportements suicidaires, ont été rapportés particulièrement chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Le

raltégravir doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.

### Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. Le raltégravir devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique en cas de traitement par des associations antirétrovirales et doivent être surveillés selon les pratiques habituelles. En cas de manifestation d'une aggravation des problèmes hépatiques chez ces patients, une interruption ou un arrêt du traitement doit être envisagé.

Il y a un risque plus élevé d'évènements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals chez les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique et traités par une association antirétrovirale.

### Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

### Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement appelé *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans le cadre d'une restauration immunitaire. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement.

### Anti-acides

L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Rifampicine

Le raltégravir doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la

dose de raltégravir peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la co-administration de raltégravir avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.5).

### Myopathie et rhabdomyolyse

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (voir rubrique 4.8).

### Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères

Des réactions cutanées sévères, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, voire fatales ont été rapportées chez des patients prenant raltégravir, en association dans la plupart des cas avec des médicaments susceptibles d'entraîner de telles réactions. Celles-ci incluent des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique. Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées et ont été caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par des dysfonctionnements d'organes, y compris une insuffisance hépatique. Le raltégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès la survenue de signes ou symptômes de réactions cutanées sévères ou de réactions d'hypersensibilité (tels que mais pas exclusivement : éruption cutanée sévère, éruption cutanée avec fièvre, malaise général, fatigue, douleur musculaire ou articulaire, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, hépatite, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, devront être surveillés et un traitement médical approprié devra être initié. Un retard dans l'arrêt du traitement par raltégravir ou d'un des autres agents suspectés après l'apparition d'une éruption cutanée sévère peut mettre en jeu le pronostic vital.

### Réactions cutanées

Des cas d'éruption cutanée ont été plus fréquemment rapportés chez les patients prétraités recevant une association comportant raltégravir et darunavir *versus* les patients recevant le raltégravir sans darunavir ou le darunavir sans raltégravir (voir rubrique 4.8).

### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les études *in vitro* montrent que le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP), qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les UDP-glucuronosyltransférases (UGT) 1A1 et 2B7, ni d'effet inducteur sur le CYP3A4, et qu'il n'inhibe pas le transport médié par la glycoprotéine P. Sur la base de ces données, il n'est pas attendu que le raltégravir modifie la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de la glycoprotéine P.

Sur la base des études *in vitro* et *in vivo*, le raltégravir est principalement métabolisé par glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

Une variabilité inter et intra individuelle importante a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir.

#### Effet du raltégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Dans les études d'interactions, le raltégravir n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'étravirine, du maraviroc, du fumarate de ténofovir disoproxil, des contraceptifs hormonaux, de la méthadone, du midazolam ou du bocéprévir.

Dans certaines études, la co-administration de raltégravir avec le darunavir a entraîné une légère diminution des concentrations plasmatiques du darunavir ; le mécanisme de cet effet est inconnu. Cependant, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne semble pas être cliniquement significatif.

#### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir

Le raltégravir étant principalement métabolisé par l'UGT1A1, le raltégravir doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'UGT1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la co-administration de raltégravir avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4). L'effet d'autres inducteurs enzymatiques puissants (tels que la phénytoïne et le phénobarbital) sur l'UGT1A1 n'est pas connu. Des inducteurs moins puissants (tels que : éfavirenz, névirapine, étravirine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés avec la dose recommandée de raltégravir.

La co-administration de raltégravir avec des médicaments connus pour être des inhibiteurs puissants de l'UGT1A1 (tels que l'atazanavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir. Des inhibiteurs moins puissants de l'UGT1A1 (tels que indinavir, saquinavir) peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, mais dans une moindre mesure, comparé à l'atazanavir. De plus, le fumarate de ténofovir disoproxil peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, cependant, le mécanisme de cet effet est inconnu (voir tableau 1). Dans les études cliniques, une grande partie des patients recevait un traitement de fond optimisé comportant l'atazanavir et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil, deux médicaments entraînant des augmentations de la concentration plasmatique du raltégravir. Le profil de sécurité d'emploi observé chez ces patients recevant l'atazanavir et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil a généralement été comparable au profil de sécurité d'emploi des patients ne recevant pas ces médicaments. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire.

L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant des cations métalliques bivalents peut réduire l'absorption du raltégravir par chélation, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. La prise d'anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium dans les 6 heures avant ou après l'administration de raltégravir a significativement diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée. L'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium a diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir ; cependant, cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, en cas d'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

La co-administration de raltégravir avec d'autres agents qui augmentent le pH gastrique (tels que l'oméprazole et famotidine) peut augmenter le taux d'absorption du raltégravir et causer une augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir (voir tableau 1). Les profils de sécurité d'emploi dans le sous-groupe des patients en essais de phase III prenant des inhibiteurs de la pompe à proton ou des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> étaient comparables à ceux qui ne prenaient pas ces anti-

acides. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire avec la prise d'inhibiteur de la pompe à proton ou d'antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>.

Toutes les études d'interaction ont été conduites chez l'adulte.

**Tableau 1**  
**Interactions : données pharmacocinétiques**

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIRETROVIRAUX</b>		
<i>Inhibiteurs de la protéase (IP)</i>		
<b>Atazanavir/ritonavir</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 41 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 77 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (Inhibition de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>Tipranavir/ritonavir</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 24 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 55 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i>		
<b>Efavirenz</b> (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 36 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 21 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>Etravirine</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 10 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 34 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (Induction de l'UGT1A1)  étravirine ASC ↑ 10 % étravirine C <sub>12 h</sub> ↑ 17 % étravirine C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou l'étravirine.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>		
<b>Fumarate de ténofovir disoproxil</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 49 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 3 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (Mécanisme d'interaction non connu)  ténofovir ASC ↓ 10 % ténofovir C <sub>24 h</sub> ↓ 13 % ténofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le fumarate de ténofovir disoproxil.
<i>Inhibiteurs de CCR5</i>		
<b>Maraviroc</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 37 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 28 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (Mécanisme d'interaction non connu)  maraviroc ASC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12 h</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le maraviroc.
<b>ANTIVIRAUX DU VHC</b>		
<i>Inhibiteurs de protéases (IP) NS3/4A</i>		
<b>Bocéprévir</b> (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↑ 4 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 25 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (Mécanisme d'interaction non connu)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le bocéprévir.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIMICROBIENS</b>		
<i>Actifs sur les mycobactéries</i>		
<b>Rifampicine</b> (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 40 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 61 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (Induction de l'UGT1A1)	La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques de raltégravir. Si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé (voir rubrique 4.4).
<b>SEDATIFS</b>		
<b>Midazolam</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	midazolam ASC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le midazolam.  Ces résultats montrent que le raltégravir n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, et que le raltégravir n'est donc pas supposé modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4.
<b>ANTI-ACIDES CONTENANT DES CATIONS METALLIQUES</b>		
<b>Anti-acide (hydroxide d'aluminium et de magnésium)</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 49 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 63 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 heures avant le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 51 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 56 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 30 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 57 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 heures avant le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 13 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 50 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 11 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 49 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chélation des cations métalliques)	Les anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium diminuent les concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée.
<b>Anti-acide (carbonate de calcium)</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 55 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 32 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chélation des cations métalliques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>AUTRES CATIONS METALLIQUES</b>		
<b>Sels de fer</b>	Attendu : Raltégravir ASC ↓  (chélation des cations métalliques)	L'administration simultanée de sels de fer devrait réduire les concentrations plasmatiques du raltégravir ; prendre les sels de fer à au moins deux heures de distance de l'administration du raltégravir peut permettre de limiter cet effet.
<b>ANTI-H2 ET INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS</b>		
<b>Oméprazole</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 37 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 24 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
<b>Famotidine</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 44 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 6 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>CONTRACEPTIFS HORMONAUX</b>		
<b>Ethinylestradiol</b> <b>Norelgestromine</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	éthinyloestradiol ASC ↓ 2 % éthinyloestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromine ASC ↑ 14 % norelgestromine C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou les contraceptifs hormonaux (à base d'œstrogène ou de progestérone)
<b>ANALGESIQUES OPIACES</b>		
<b>Méthadone</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	méthadone ASC ↔ méthadone C <sub>max</sub> ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou la méthadone

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Les données chez un grand nombre de femmes enceintes exposées au raltégravir 400 mg deux fois par jour pendant le premier trimestre (plus de 1 000 suivis prospectifs de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte exposée au raltégravir 400 mg deux fois par jour pendant le deuxième et/ou le troisième trimestre (entre 300 et 1 000 suivis prospectifs de grossesse) n'a mis en évidence aucun risque accru de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né. Raltégravir 400 mg deux fois par jour peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

#### *Registre des grossesses sous antirétroviraux*

Pour suivre les conséquences, chez la mère et le fœtus, d'une administration de raltégravir par inadvertance chez les patientes enceintes, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été mis en place. Les médecins sont encouragés à inscrire les patientes dans ce registre.

En règle générale, lorsqu'il est décidé d'utiliser des agents antirétroviraux chez la femme enceinte pour traiter des infections par le VIH, et ainsi diminuer le risque de transmission verticale du VIH vers le nouveau-né, les données animales ainsi que l'expérience clinique chez la femme enceinte doivent être prises en compte afin de définir la sécurité d'emploi chez le fœtus.

### Allaitement

Le raltégravir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain et de ce fait des effets sur les nouveau-nés et nourrissons allaités sont probables. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du raltégravir et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3 pour plus de détails).

Un risque pour les nouveau-nés et nourrissons ne peut être exclu.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

### Fertilité

Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité chez des rats et des rates ayant reçu des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition trois fois supérieure à la dose recommandée chez l'homme.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients dont le traitement contient du raltégravir. Les sensations vertigineuses peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Dans des essais cliniques randomisés, raltégravir 400 mg a été administré deux fois par jour en association avec un traitement de fond fixe ou optimisé, à des patients adultes naïfs de traitement (N = 547) et prétraités (N = 462) jusqu'à 96 semaines. 531 autres patients naïfs de traitement ont reçu 1 200 mg de raltégravir une fois par jour avec de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil jusqu'à 96 semaines. Voir rubrique 5.1.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été des céphalées, des nausées et des douleurs abdominales. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été un syndrome de restauration immunitaire et une éruption cutanée. Dans les essais cliniques, les taux d'interruption du raltégravir en raison de la survenue d'effets indésirables ont été de 5 % ou moins.

Des cas de rhabdomyolyse, un effet indésirable grave, ont été rapportés de façon peu fréquente depuis la commercialisation de raltégravir 400 mg deux fois par jour.

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés par les investigateurs comme étant en rapport avec le raltégravir (seul ou en association avec d'autres antirétroviraux), ainsi que les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables Raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)
Infections et infestations	Peu fréquent	herpès génital, folliculite, gastro-entérite, herpès simplex, infection à virus herpès, zona, grippe, abcès d'un ganglion lymphatique, molluscum contagiosum, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	anémie, anémie par carence en fer, douleur d'un ganglion lymphatique, lymphadénopathies, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent Peu fréquent	perte d'appétit cachexie, diabète sucré, dyslipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperphagie, augmentation de l'appétit, polydipsie, mauvaise répartition des graisses

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables Raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)</b>
Affections psychiatriques	Fréquent	rêves anormaux, insomnie, cauchemars, comportement anormal, dépression
	Peu fréquent	troubles mentaux, tentative de suicide, anxiété, état confusionnel, humeur dépressive, dépression majeure, insomnie de milieu de nuit, modifications de l'humeur, crise de panique, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportement suicidaire (en particulier chez les patients avec antécédent de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	Fréquent	sensation vertigineuse, céphalées, hyperactivité psychomotrice
	Peu fréquent	amnésie, syndrome du canal carpien, troubles cognitifs, troubles de l'attention, sensation vertigineuse posturale, dysgueusie, hypersomnie, hypoesthésie, léthargie, troubles de la mémoire, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
Affections oculaires	Peu fréquent	altération de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	vertige
	Peu fréquent	acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	palpitations, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	Peu fréquent	bouffées de chaleur, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	dysphonie, épistaxis, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquent	distension abdominale, douleur abdominale, diarrhées, flatulence, nausées, vomissements, dyspepsie
	Peu fréquent	gastrite, gêne abdominale, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, gêne ano-rectale, constipation, sécheresse buccale, gêne épigastrique, duodénite érosive, éructation, reflux gastro-œsophagien, gingivite, glossite, odynophagie, pancréatite aiguë, ulcère peptique, hémorragie rectale
Affections hépato-biliaires	Peu fréquent	hépatite, stéatose hépatique, hépatite alcoolique, insuffisance hépatique

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables Raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)</b>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Peu fréquent	rash  acné, alopecie, dermatite acnéiforme, peau sèche, érythème, lipoatrophie faciale, hyperhidrose, lipoatrophie, lipodystrophie acquise, lipo-hypertrophie, sueurs nocturnes, prurigo, prurit, prurit généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, lésions cutanées, urticaire, xérodermie, syndrome de Stevens-Johnson, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	arthralgies, arthrite, dorsalgie, douleur du flanc, douleur musculo-squelettique, myalgie, cervicalgie, ostéopénie, douleur aux extrémités, tendinite, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, néphrite, lithiase rénale, nycturie, kystes rénaux, altération de la fonction rénale, néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	dysfonction érectile, gynécomastie, symptômes de la ménopause
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Peu fréquent	asthénie, fatigue, fièvre  gêne thoracique, frissons, œdème de la face, augmentation du tissu adipeux, sensation de nervosité, malaise, masse sous-maxillaire, œdème périphérique, douleur
Investigations	Fréquent  Peu fréquent	augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), lymphocytes atypiques, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux de triglycérides sanguins, lipase augmentée, augmentation du taux d'amylase pancréatique sanguine  numération des neutrophiles absolus diminuée, phosphatase alcaline augmentée, albuminémie diminuée, amylasémie augmentée, bilirubinémie augmentée, cholestérolémie augmentée, créatininémie augmentée, glycémie augmentée, azote uréique du sang augmenté, créatine phosphokinase augmentée, glycémie à jeun augmentée, présence de glucose dans l'urine, lipoprotéines de haute densité augmentées, rapport international normalisé (INR) augmenté, lipoprotéines de basse densité augmentées, numération plaquettaire diminuée, globules rouges : recherche positive dans l'urine, tour de taille augmenté, prise de poids, globules blancs diminués
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	surdose accidentelle

## Description de certains effets indésirables

Des cas de cancers ont été rapportés chez les patients prétraités et chez les patients naïfs de traitement recevant le raltégravir en association avec d'autres agents antirétroviraux. Les types et les incidences de cancers spécifiques étaient ceux attendus dans une population hautement immunodéprimée. Dans ces études, le risque de développement d'un cancer a été comparable dans les groupes recevant le raltégravir et dans ceux qui recevaient les traitements comparateurs.

Des anomalies biologiques au niveau de la créatine phosphokinase (CPK) de Grade 2-4 ont été observées chez des patients traités par raltégravir. Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Utiliser le raltégravir avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque généralement avérés, une maladie VIH avancée ou une exposition à long terme à un traitement par des associations d'antirétroviraux. La fréquence de ces cas n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du TARC, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement (voir rubrique 4.4).

Pour chacun des effets indésirables cliniques suivants, il y a eu au moins un événement grave : herpès génital, anémie, syndrome de reconstitution immunitaire, dépression, troubles mentaux, tentative de suicide, gastrite, hépatite, insuffisance rénale, surdosage accidentel.

Dans les études cliniques chez des patients prétraités, des éruptions cutanées, quelle que soit leur imputabilité au médicament, ont été plus fréquemment observées avec les associations comportant raltégravir et darunavir par rapport aux associations contenant raltégravir sans darunavir ou darunavir sans raltégravir. Les éruptions cutanées considérées par l'investigateur comme liées au médicament se sont produites à des taux similaires. Les taux d'éruptions cutanées ajustés en fonction de l'exposition (toutes causes confondues) ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patients-années (PA) ; les taux correspondants pour les éruptions cutanées liées au médicament ont été respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

### *Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C*

Lors des essais cliniques, il y avait 79 patients co-infectés avec une hépatite B, 84 co-infectés avec une hépatite C et 8 patients co-infectés avec des hépatites B et C qui ont été traités avec du raltégravir en association avec d'autres médicaments pour le VIH-1. Généralement, le profil de sécurité d'emploi de raltégravir chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C a été comparable à celui observé chez les patients sans co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C bien que les taux d'anomalies des ASAT/ALAT aient été quelque peu supérieurs dans le sous-groupe de patients co-infectés avec le virus de l'hépatite B et/ou C.

A la semaine 96, des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 29 %, 34 % et 13 % des patients co-infectés traités par raltégravir *versus* 11 %, 10 % et 9 % de tous les autres patients recevant du raltégravir. Chez les patients naïfs de traitement, à la semaine 240, des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 22 %, 44 % et 17 % des patients co-infectés traités par raltégravir *versus* 13 %, 13 % et 5 % de tous les autres patients recevant du raltégravir.

## Population pédiatrique

### *Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans*

Le raltégravir a été étudié chez 126 patients prétraités, enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (voir rubriques 5.1 et 5.2). Sur les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir.

Chez ces 96 enfants et adolescents, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a eu des effets indésirables de Grade 3 liés au médicament : hyperactivité psychomotrice, comportement anormal et insomnie ; un patient a eu une éruption cutanée allergique grave de Grade 2 liée au médicament.

Un patient a présenté des anomalies des examens biologiques liées au médicament et considérées comme graves : ASAT Grade 4 et ALAT Grade 3.

### *Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans*

Le raltégravir a également été étudié chez 26 nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Chez ces 26 nourrissons et jeunes enfants, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a présenté un rash allergique grave de Grade 3 lié au médicament, ayant entraîné l'arrêt du traitement.

### *Nouveau-nés exposés au VIH-1*

Dans l'étude IMPAACT P1110 (voir rubrique 5.2), les nourrissons éligibles devaient être nés à au moins 37 semaines de gestation et peser au moins 2 kg. Seize (16) nouveau-nés ont reçu 2 doses d'Isentress dans les 2 premières semaines de vie, et 26 nouveau-nés ont reçu une dose quotidienne pendant 6 semaines ; tous ont été suivis pendant 24 semaines. Il n'y a eu aucun effet indésirable clinique lié au médicament et il y a eu trois effets indésirables biologiques liés au médicament (une neutropénie transitoire de Grade 4 chez un sujet recevant de la zidovudine en prévention de la transmission mère-enfant (PTME), et deux élévations de la bilirubine (l'une de Grade 1 et l'autre de Grade 2) considérées comme non graves et ne nécessitant pas de traitement spécifique).

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage de raltégravir.

En cas de surdosage, les mesures habituelles devront être mises en œuvre, c'est-à-dire l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique si nécessaire. Il faut prendre en compte le fait que le raltégravir utilisé en clinique se présente sous forme de sel de potassium. On ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux systémiques, inhibiteurs d'intégrase, Code ATC : J05AJ01.

#### Mécanisme d'action

Le raltégravir est un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase, actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase, une enzyme codée par le VIH nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente, ou intégration, du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte. Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas ne peuvent pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale.

#### Activité antivirale *in vitro*

Dans des cultures de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (le variant H9IIIB du VIH-1), le raltégravir, à des concentrations de  $31 \pm 20$  nM, a inhibé la réplication du VIH-1 de 95 % ( $CI_{95}$ ) par rapport à une culture non traitée infectée par le virus. Par ailleurs, le raltégravir a inhibé la réplication virale dans des cultures de cellules mononucléaires du sang périphérique humain activées par un mitogène, infectées par divers isolats cliniques primaires de VIH-1, incluant des isolats de 5 sous-types non B et des isolats résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase. Dans un essai d'infection sur un seul cycle de réplication, le raltégravir a inhibé l'infection de 23 isolats du VIH représentant 5 sous-types non B et 5 formes recombinantes circulantes, avec des  $CI_{50}$  allant de 5 à 12 nM.

#### Résistance

La plupart des virus isolés, chez les patients en échec sous raltégravir, avaient un haut niveau de résistance au raltégravir résultant de l'émergence de 2 mutations ou plus de l'intégrase. La plupart présentaient une mutation au niveau de l'acide aminé 155 (N155 modifié en H), de l'acide aminé 148 (Q148 modifié en H, K ou R) ou de l'acide aminé 143 (Y143 modifié en H, C, ou R), ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires de l'intégrase (par exemple L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Les mutations diminuent la sensibilité virale au raltégravir et la présence de mutations supplémentaires accroît la diminution de sensibilité au raltégravir. Les facteurs qui réduisent la probabilité de développer une résistance comprennent une charge virale faible à l'inclusion et l'utilisation d'autres agents antirétroviraux actifs. Les mutations à l'origine de la résistance au raltégravir causent également en général une résistance à l'elvitégravir, un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase. Les mutations au niveau de l'acide aminé 143 entraînent une plus grande résistance au raltégravir qu'à l'elvitégravir, tandis que la mutation E92Q provoque une résistance plus importante à l'elvitégravir qu'au raltégravir. Les virus présentant une mutation au niveau de l'acide aminé 148, ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires causant une résistance au raltégravir, peuvent également présenter une résistance cliniquement significative au dolutégravir.

#### Expérience clinique

La démonstration de l'efficacité de raltégravir était basée sur l'analyse des données à 96 semaines de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, Protocoles 018 et 019) menées chez des patients adultes prétraités infectés par le VIH-1 et sur l'analyse des données à 240 semaines d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif (STARTMRK, Protocole 021) menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement.

## Efficacité

### *Patients adultes prétraités*

BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (essais multicentriques randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo) évaluaient la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale du raltégravir 400 mg deux fois par jour versus placebo, en association à un traitement de fond optimisé (TO), chez des patients infectés par le VIH, âgés de 16 ans ou plus, avec une résistance documentée à au moins 1 médicament de chacune des 3 classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP). Avant la randomisation, les TO ont été déterminés par l'investigateur sur la base des antécédents thérapeutiques du patient ainsi que des résultats des tests de résistance virale génotypique et phénotypique à l'inclusion.

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes recevant du raltégravir 400 mg deux fois par jour et le placebo. Les patients ont été préalablement exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 10 ans. Un nombre médian de 4 ARV a été utilisé dans le TO.

### *Analyse des résultats à 48 semaines et à 96 semaines*

Les résultats durables combinés des essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (semaine 48 et semaine 96) chez les patients traités à la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour sont présentés dans le tableau 2.

**Tableau 2**  
**Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96**

Paramètre	48 semaines		96 semaines	
	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (n = 462)	Placebo + TO (n = 237)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)	Placebo + TO (N = 237)
<b>BENCHMRK 1 et 2 combinés</b>				
<b>Pourcentage de patients avec ARN-VIH &lt; 400 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	72 (68 ; 76)	37 (31 ; 44)	62 (57 ; 66)	28 (23 ; 34)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	62 (53 ; 69)	17 (9 ; 27)	53 (45 ; 61)	15 (8 ; 25)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	82 (77 ; 86)	49 (41 ; 58)	74 (69 ; 79)	39 (31 ; 47)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	61 (53 ; 69)	21 (13 ; 32)	51 (42 ; 60)	14 (7 ; 24)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	80 (73 ; 85)	44 (33 ; 55)	70 (62 ; 77)	36 (25 ; 48)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	83 (76 ; 89)	51 (39 ; 63)	78 (70 ; 85)	42 (30 ; 55)
Score de sensibilité (GSS) <sup>§</sup>				
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 et plus	84 (77 ; 89)	65 (52 ; 76)	71 (63 ; 78)	56 (43 ; 69)
<b>Pourcentage de patients avec ARN-VIH &lt; 50 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	62 (57 ; 67)	33 (27 ; 39)	57 (52 ; 62)	26 (21 ; 32)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	48 (40 ; 56)	16 (8 ; 26)	47 (39 ; 55)	13 (7 ; 23)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	73 (68 ; 78)	43 (35 ; 52)	70 (64 ; 75)	36 (28 ; 45)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	50 (41 ; 58)	20 (12 ; 31)	50 (41 ; 58)	13 (6 ; 22)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	67 (59 ; 74)	39 (28 ; 50)	65 (57 ; 72)	32 (22 ; 44)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	76 (68 ; 83)	44 (32 ; 56)	71 (62 ; 78)	41 (29 ; 53)
Score de sensibilité (GSS) <sup>§</sup>				
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 et plus	75 (68 ; 82)	59 (46 ; 71)	65 (56 ; 72)	53 (40 ; 66)
<b>Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %), cellules/mm<sup>3</sup></b>				
Tous les patients <sup>‡</sup>	109 (98 ; 121)	45 (32 ; 57)	123 (110 ; 137)	49 (35 ; 63)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	126 (107 ; 144)	36 (17 ; 55)	140 (115 ; 165)	40 (16 ; 65)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	100 (86 ; 115)	49 (33 ; 65)	114 (98 ; 131)	53 (36 ; 70)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	121 (100 ; 142)	33 (18 ; 48)	130 (104 ; 156)	42 (17 ; 67)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	104 (88 ; 119)	47 (28 ; 66)	123 (103 ; 144)	56 (34 ; 79)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	104 (80 ; 129)	54 (24 ; 84)	117 (90 ; 143)	48 (23 ; 73)
Score de sensibilité (GSS) <sup>§</sup>				
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 et plus	125 (105 ; 144)	76 (48 ; 103)	134 (108 ; 159)	90 (57 ; 123)

<sup>†</sup> Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.  
Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.

<sup>‡</sup> Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés en pourcentages inférieurs à 400 et à 50 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

<sup>§</sup> Le Score de Sensibilité Génotypique (GSS) a été défini par le nombre total d'ARV par voie orale du traitement de fond optimisé (TO) auquel l'isolat viral du patient a montré une sensibilité génotypique sur la base des tests de résistance génotypique. L'utilisation de l'enfuvirtide dans le TO chez les patients naïfs d'enfuvirtide a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.  
De même, l'utilisation du darunavir chez les patients naïfs de darunavir a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.

Le traitement par raltégravir a permis d'obtenir des charges virales ARN VIH plasmatiques < 50 copies/mL chez 61,7 % des patients à la semaine 16, chez 62,1 % des patients à la semaine 48 et chez 57,0 % à la semaine 96 (sorties d'étude = échec). Chez certains patients un rebond viral a été observé entre la semaine 16 et la semaine 96. Les facteurs associés à l'échec comprenaient une charge virale élevée à l'inclusion et un TO ne comprenant pas au moins un agent anti-rétroviral actif puissant.

### *Switch par raltégravir*

Les études SWITCHMRK 1 et 2 (Protocoles 032 et 033) visaient à évaluer des patients infectés par le VIH recevant un traitement efficace (ARN VIH lors de la sélection < 50 copies/mL, schéma thérapeutique stable depuis plus de trois mois) composé de lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg, deux comprimés deux fois par jour, plus au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour poursuivre le traitement par lopinavir (+) ritonavir, 2 comprimés deux fois par jour (n = 174 et n = 178 respectivement) ou remplacer le lopinavir (+) ritonavir par le raltégravir 400 mg deux fois par jour (n = 174 et n = 176 respectivement). Les patients ayant des antécédents d'échec virologique n'ont pas été exclus et le nombre de traitements antirétroviraux antérieurs n'était pas limité.

Ces études ont été interrompues après l'analyse primaire d'efficacité à 24 semaines car la non-infériorité du raltégravir versus lopinavir (+) ritonavir n'a pas été démontrée. Dans ces deux études, à la semaine 24, une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL a été maintenue chez 84,4 % des patients du groupe raltégravir *versus* 90,6 % du groupe lopinavir (+) ritonavir (sortie d'étude = échec). Pour ce qui est du besoin d'administrer le raltégravir avec deux autres agents antirétroviraux actifs, voir la rubrique 4.4.

### *Patients adultes naïfs de traitement*

L'étude STARTMRK (étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif) évaluait la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale de raltégravir 400 mg deux fois par jour *versus* éfavirenz 600 mg au coucher, en association avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement ayant une charge virale supérieure à 5 000 copies/mL. La randomisation a été stratifiée en fonction de la charge virale ARN VIH lors de la sélection ( $\leq 50\,000$  copies/mL et  $> 50\,000$  copies/mL) et du statut VHB ou VHC (positif ou négatif).

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe raltégravir 400 mg deux fois par jour et le groupe éfavirenz 600 mg au coucher.

### *Analyse des résultats à 48 semaines et à 240 semaines*

Concernant le critère primaire d'efficacité, le pourcentage de patients ayant obtenu une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL à la semaine 48 a été de 241/280 (86,1 %) dans le groupe traité par le raltégravir et de 230/281 (81,9 %) dans le groupe traité par l'éfavirenz. La différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 4,2 %, avec un IC à 95 % de (-1,9 ; 10,3), ce qui démontre que le raltégravir est non-inférieur à l'éfavirenz (valeur de *p* pour la non-infériorité <0,001). A la semaine 240, la différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 9,5 %, avec un IC à 95 % de (1,7 ; 17,3). Le tableau 3 présente les résultats (semaine 48 et semaine 240) chez les patients de l'étude STARTMRK recevant la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour.

**Tableau 3**  
**Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 240**

Etude STARTMRK	48 semaines		240 semaines	
	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)
<b>Pourcentage de patients ayant un ARN VIH &lt;50 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	86 (81 ; 90)	82 (77 ; 86)	71 (65 ; 76)	61 (55 ; 67)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN VIH > 100 000 copies/mL	91 (85 ; 95)	89 (83 ; 94)	70 (62 ; 77)	65 (56 ; 72)
ARN VIH ≤ 100 000 copies/mL	93 (86 ; 97)	89 (82 ; 94)	72 (64 ; 80)	58 (49 ; 66)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	84 (64 ; 95)	86 (67 ; 96)	58 (37 ; 77)	77 (58 ; 90)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	89 (81 ; 95)	86 (77 ; 92)	67 (57 ; 76)	60 (50 ; 69)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	94 (89 ; 98)	92 (87 ; 96)	76 (68 ; 82)	60 (51 ; 68)
Sous-type viral Clade B	90 (85 ; 94)	89 (83 ; 93)	71 (65 ; 77)	59 (52 ; 65)
Sous-type viral Non clade B	96 (87 ; 100)	91 (78 ; 97)	68 (54 ; 79)	70 (54 ; 82)
<b>Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %) ; cellules/mm<sup>3</sup></b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	189 (174 ; 204)	163 (148 ; 178)	374 (345 ; 403)	312 (284 ; 339)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN VIH > 100 000 copies/mL	196 (174 ; 219)	192 (169 ; 214)	392 (350 ; 435)	329 (293 ; 364)
ARN VIH ≤ 100 000 copies/mL	180 (160 ; 200)	134 (115 ; 153)	350 (312 ; 388)	294 (251 ; 337)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	170 (122 ; 218)	152 (123 ; 180)	304 (209 ; 399)	314 (242 ; 386)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	193 (169 ; 217)	175 (151 ; 198)	413 (360 ; 465)	306 (264 ; 348)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	190 (168 ; 212)	157 (134 ; 181)	358 (321 ; 395)	316 (272 ; 359)
Sous-type viral Clade B	187 (170 ; 204)	164 (147 ; 181)	380 (346 ; 414)	303 (272 ; 333)
Sous-type viral Non clade B	189 (153 ; 225)	156 (121 ; 190)	332 (275 ; 388)	329 (260 ; 398)

<sup>†</sup> Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.  
Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.  
<sup>‡</sup> Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés pour les pourcentages inférieurs à 50 et à 400 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

Notes : Les analyses sont basées sur toutes les données disponibles.  
Le raltégravir et l'éfavirenz ont été administrés avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

### Population pédiatrique

#### Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans

IMPAACT P1066 est une étude multicentrique de phase I/II en ouvert pour évaluer le profil pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du raltégravir chez les enfants infectés par le VIH. 126 enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à 18 ans ont été inclus dans cette étude. Les patients étaient stratifiés par âge, incluant les adolescents en premier, puis successivement les enfants plus jeunes. Les patients recevaient soit la formulation en comprimé à 400 mg (patients âgés de 6 à 18 ans), soit la formulation en comprimés à croquer (patients âgés de 2 à moins de 12 ans). Le raltégravir était administré avec un traitement de fond optimisé.

La phase initiale de recherche de dose incluait une évaluation pharmacocinétique intensive. La sélection de la dose était basée sur l'obtention d'une exposition plasmatique et d'une concentration résiduelle de raltégravir comparables à celles observées chez l'adulte, ainsi que d'une sécurité d'emploi acceptable à court terme. Après sélection de la dose, d'autres patients ont été inclus pour évaluer la sécurité d'emploi à long terme, la tolérance et l'efficacité. Parmi les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir (voir rubrique 4.2).

**Tableau 4**  
**Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude**  
**IMPAACT P1066 (patients âgés de 2 à 18 ans)**

Paramètre	Population avec la dose finale	
	n = 96	
<b>Données démographiques</b>		
Age (années), médiane [intervalle]	13 [2 – 18]	
Sexe masculin	49 %	
Origine ethnique		
Caucasien	34 %	
Noir	59 %	
<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>		
ARN VIH-1 plasmatique (log <sub>10</sub> copies/mL), moyenne [intervalle]	4,3 [2,7 - 6]	
nombre de cellules CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> ), médiane [intervalle]	481 [0 – 2 361]	
pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	23,3 % [0 – 44]	
ARN VIH-1 > 100 000 copies/mL	8 %	
VIH CDC catégorie B ou C	59 %	
<b>Utilisation antérieure d'ARV par classe</b>		
INNTI	78 %	
IP	83 %	
<b>Réponse</b>	<b>Semaine 24</b>	<b>Semaine 48</b>
Diminution ≥1 log <sub>10</sub> de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou < 400 copies/mL	72 %	79 %
ARN VIH < 50 copies/mL	54 %	57 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	119 cellules/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 cellules/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

*Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans*

L'étude IMPAACT P1066 incluait également des nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans précédemment traités par un antirétroviral, en prophylaxie pour la prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant (PTME) et/ou en association avec d'autres traitements antirétroviraux pour la prise en charge d'une infection par le VIH. Le raltégravir était administré sous forme de granulés pour suspension buvable, sans tenir compte de la prise d'aliments, associé à un traitement de fond optimisé incluant du lopinavir avec du ritonavir chez deux tiers des patients.

**Tableau 5**  
**Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude**  
**IMPAACT P1066 (patients âgés de 4 semaines à moins de 2 ans)**

Paramètre	n = 26	
<b>Données démographiques</b>		
Age (semaines), médiane [intervalle]	28 [4 – 100]	
Sexe masculin	65 %	
Origine ethnique		
Caucasien	8 %	
Noir	85 %	
<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>		
ARN VIH-1 plasmatique (log <sub>10</sub> copies/mL), moyenne [intervalle]	5,7 [3,1 - 7]	
nombre de cellules CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> ), médiane [intervalle]	1 400 [31 – 3 648]	
pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
ARN VIH-1 > 100 000 copies/mL	69 %	
VIH CDC catégorie B ou C	23 %	
<b>Utilisation antérieure d'ARV par classe</b>		
INNTI	73 %	
INTI	46 %	
IP	19 %	
<b>Réponse</b>	<b>Semaine 24</b>	<b>Semaine 48</b>
Diminution ≥1 log <sub>10</sub> de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou < 400 copies/mL	91 %	85 %
ARN VIH < 50 copies/mL	43 %	53 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	500 cellules/mm <sup>3</sup> (7,5 %)	492 cellules/mm <sup>3</sup> (7,8 %)
<b>Echec virologique</b>	<b>Semaine 24</b>	<b>Semaine 48</b>
Non répondeur	0	0
Rebond virologique	0	4
Nombre de génotype disponible*	0	2

\* Un patient a eu une mutation à la position 155

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Il a été démontré chez les volontaires sains ayant reçu des doses uniques de raltégravir par voie orale à jeun, que le raltégravir est rapidement absorbé avec un t<sub>max</sub> d'environ 3 heures après administration. L'ASC et la C<sub>max</sub> du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1 600 mg. La C<sub>12h</sub> du raltégravir augmente proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 800 mg et elle augmente légèrement moins que proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1 600 mg. La proportionnalité par rapport aux doses administrées n'a pas été établie chez les patients.

En cas d'administration deux fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint rapidement dans un délai d'environ 2 jours. On note peu ou pas d'accumulation au niveau de l'ASC et de la C<sub>max</sub> et une légère accumulation au niveau de la C<sub>12h</sub>. La biodisponibilité absolue du raltégravir n'a pas été établie.

Le raltégravir peut être administré avec ou sans nourriture. Dans les études pivots de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients infectés par le VIH, le raltégravir a été administré sans tenir compte de l'alimentation. L'administration de doses multiples de raltégravir après un repas modérément riche en graisses n'a pas eu d'incidence cliniquement significative sur l'ASC du raltégravir (augmentation de 13 % par rapport à l'administration à jeun). La C<sub>12h</sub> a augmenté de 66 % et la C<sub>max</sub> de 5 % après un repas modérément riche en graisses comparé à l'administration à jeun. L'administration du raltégravir

après un repas riche en graisses a multiplié approximativement l'ASC et la  $C_{max}$  d'un facteur 2 et la  $C_{12h}$  d'un facteur 4,1. L'administration du raltégravir après un repas pauvre en graisses a diminué l'ASC et la  $C_{max}$  respectivement de 46 % et de 52 % ; la  $C_{12h}$  est restée globalement inchangée. L'administration avec la nourriture semble accroître la variabilité pharmacocinétique par rapport à l'administration à jeun.

Globalement, une variabilité considérable a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Dans les études BENCHMRK 1 et 2, le coefficient de variation (CV) de la variabilité inter-individuelle de la  $C_{12h}$  observée était de 212 % et le CV de la variabilité intra-individuelle de la  $C_{12h}$  observée était de 122 %. Les sources de variabilité peuvent inclure des différences d'administration au regard de la nourriture et de l'utilisation concomitante de médicaments.

### Distribution

Le raltégravir est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 83 % sur l'intervalle de concentrations de 2 à 10  $\mu$ M.

Le raltégravir traverse facilement la barrière placentaire chez le rat, mais ne pénètre pas de manière notable dans le cerveau.

Dans deux études chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu 400 mg de raltégravir deux fois par jour, le raltégravir a été décelé facilement dans le liquide céphalorachidien. Dans la première étude (n = 18), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 5,8 % (écart de 1 à 53,5 %) de la concentration plasmatique correspondante. Dans la seconde étude (n = 16), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 3 % (écart de 1 à 61 %) de la concentration plasmatique correspondante. Ces proportions médianes étaient environ 3 à 6 fois inférieures à celles de la fraction non liée de raltégravir dans le plasma.

### Biotransformation et excrétion

La demi-vie apparente d'élimination terminale du raltégravir est d'environ 9h, avec une demi-vie de phase  $\alpha$  plus courte (environ 1h) représentant la majeure partie de l'ASC. Après administration d'une dose orale de raltégravir radiomarqué, environ 51 % et 32 % de la dose sont éliminés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Dans les fèces, seul le raltégravir a été retrouvé, dont la majeure partie proviendrait de l'hydrolyse du glucuronide du raltégravir sécrété dans la bile tel qu'observé dans les études précliniques. Deux composants, à savoir le raltégravir et le glucuronide du raltégravir, ont été détectés dans l'urine, représentant environ respectivement 9 % et 23 % de la dose. La principale entité circulante a été le raltégravir, qui a représenté environ 70 % de la radioactivité totale ; la radioactivité plasmatique restante a été représentée par le glucuronide du raltégravir. Des études utilisant des inhibiteurs chimiques sélectifs d'une isoforme et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) exprimées par l'ADNc montrent que l'UGT1A1 est la principale enzyme responsable de la formation du glucuronide du raltégravir. Les données indiquent donc que le principal mécanisme de clairance du raltégravir chez l'homme est une glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

#### *Polymorphisme de l'UGT1A1*

Dans une étude comparant 30 sujets de génotype \*28/\*28 à 27 sujets de génotype sauvage, le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des ASC a été de 1,41 (0,96 ; 2,09) et le rapport des moyennes géométriques de la  $C_{12h}$  a été de 1,91 (1,43 ; 2,55). Des adaptations posologiques ne sont pas considérées nécessaires chez les sujets ayant une activité UGT1A1 réduite due à un polymorphisme génétique.

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique*

Dans une étude de comparaison de formulation, chez des adultes volontaires sains, la biodisponibilité orale du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable a été supérieure en comparaison à celle du comprimé à 400 mg. Dans cette étude, l'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses a conduit en moyenne à une diminution de 6 % de l'ASC, à une

diminution de la  $C_{max}$  de 62 %, et une augmentation de 188 % de la  $C_{12h}$  comparé à l'administration à jeun. L'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses n'influence pas la pharmacocinétique du raltégravir d'une façon cliniquement significative et le comprimé à croquer peut être administré sans tenir compte de l'alimentation. L'effet de la nourriture sur les granulés pour suspension buvable n'a pas été étudié.

Le tableau 6 montre les paramètres pharmacocinétiques du comprimé à 400 mg, du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable en fonction du poids corporel.

**Tableau 6**  
**Paramètres pharmacocinétiques du raltégravir lors de l'étude IMPAACT P1066 après administration des posologies de la rubrique 4.2 (excluant les nouveau-nés)**

Poids corporel	Formulation	Posologie	N*	Moyenne géométrique (%CV†) ASC <sub>0-12h</sub> (µM*h)	Moyenne géométrique (%CV†) C <sub>12h</sub> (nM)
≥25 kg	Comprimé pelliculé	400 mg deux fois/j	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥25 kg	Comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids, voir les tableaux sur la posologie du comprimé à croquer	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
De 11 kg à moins de 25 kg	Comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids, voir les tableaux sur la posologie du comprimé à croquer	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
De 3 kg à moins de 20 kg	Suspension buvable	Posologie en fonction du poids, voir le tableau sur la posologie des granulés pour suspension buvable	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Nombre de patients avec des données de pharmacocinétique intensive à la dose finale recommandée.  
†Coefficient géométrique de variation

#### *Sujets âgés*

Chez les sujets sains et les patients infectés par le VIH-1, il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir sur l'étendue des âges étudiés (19 à 84 ans, dont quelques-uns âgés de plus de 65 ans).

#### *Sexe, origine ethnique et IMC*

Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante liée au sexe, à l'origine ethnique ou à l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'adulte.

#### *Insuffisance rénale*

La clairance rénale du médicament inchangé est une voie mineure d'élimination. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance rénale sévère et les sujets sains (voir rubrique 4.2). Etant donné que l'on ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable, il conviendra d'éviter l'administration avant une séance de dialyse.

#### *Insuffisance hépatique*

Le raltégravir est éliminé principalement par glucuronidation dans le foie. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudié (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des études précliniques de toxicologie incluant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur le développement, et de toxicité juvénile, ont été conduites avec le raltégravir, chez les souris, les rats, les chiens et les lapins.

Des effets à des niveaux d'exposition dépassant suffisamment les niveaux d'exposition clinique n'ont pas révélé de risques particuliers chez l'homme.

### Potentiel mutagène

Aucun potentiel mutagène ou génotoxique n'a été observé dans les tests de mutagenèse microbienne *in vitro* (Ames), les tests d'élution alcaline *in vitro* à la recherche d'une cassure de l'ADN et les tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*.

### Potentiel cancérigène

Une étude de cancérogénèse sur le raltégravir conduite chez la souris n'a montré aucun potentiel cancérigène. Aux plus fortes doses, 400 mg/kg/jour pour les femelles et 250 mg/kg/jour pour les mâles, l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Chez le rat, des tumeurs (carcinome à cellules squameuses) du nez/rhino-pharynx ont été observées à des doses de 300 et 600 mg/kg/jour chez les femelles et 300 mg/kg/jour chez les mâles. Cette néoplasie a pu être provoquée par le dépôt local et/ou l'aspiration du médicament par la muqueuse du nez/rhino-pharynx lors de l'administration orale par gavage, entraînant une irritation et une inflammation chroniques ; il est probable que cet effet soit peu pertinent par rapport à l'utilisation clinique habituelle. A la dose sans effet toxique (NOAEL : *No Observable Adverse Effect Level*) l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Les études standards de génotoxicité pour évaluer les effets mutagènes et clastogènes ont été négatives.

### Toxicité pour le développement

Aucun effet tératogène n'a été observé avec le raltégravir au cours des études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin. Une légère augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires, une variante du processus normal de développement, a été observée chez les fœtus de rates exposées au raltégravir à environ 4,4 fois l'exposition humaine, obtenue avec la dose recommandée chez l'humain. Aucun effet sur le développement n'a été observé à 3,4 fois l'exposition humaine, obtenue avec la dose recommandée chez l'humain. Des résultats similaires n'ont pas été observés chez les lapins.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Comprimé nu

- Cellulose microcristalline
- Lactose monohydraté
- Phosphate de calcium dibasique anhydre
- Hypromellose 2208
- Poloxamère 407
- Fumarate de stéaryle sodique
- Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

- Alcool polyvinylique
- Dioxyde de titane
- Macrogol 3350
- Talc
- Oxyde de fer rouge
- Oxyde de fer noir

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

30 mois.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation. Conserver le flacon soigneusement fermé, avec le dessiccant pour protéger de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon sécurité enfant en polypropylène, un opercule thermoscellé et du déshydratant de gel de silice.

2 conditionnements sont disponibles : 1 flacon de 60 comprimés et un conditionnement multiple contenant 180 comprimés (3 flacons de 60).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 décembre 2007  
Date de dernier renouvellement : 14 mai 2014

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 600 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg de raltégravir (sous forme potassique).

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé de 600 mg contient 5,72 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimé ovale, jaune, de dimensions 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, portant le logo MSD corporate et « 242 » sur une face, et lisse sur l'autre face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

ISENTRESS 600 mg, comprimés pelliculés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les adultes et les enfants pesant au moins 40 kg (voir rubriques 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Posologie

ISENTRESS doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux (ARV) actifs (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### *Adultes et population pédiatrique*

Chez les adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg), la posologie recommandée est de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour pour les patients naïfs de traitement ou les patients virologiquement contrôlés par un traitement initial d'ISENTRESS 400 mg deux fois par jour.

Autres formulations et dosages disponibles :

ISENTRESS est également disponible sous la forme de comprimés à 400 mg à la posologie de un comprimé deux fois par jour chez les adultes ou enfants et adolescents pesant au moins 25 kg, infectés par le VIH. Le comprimé à 400 mg ne doit pas être utilisé pour le schéma posologique à 1 200 mg en une prise par jour (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du 400 mg).

ISENTRESS est également disponible sous la forme de comprimé à croquer et sous la forme de granulés pour suspension buvable. Se référer aux RCP des comprimés à croquer et des granulés pour suspension buvable pour des informations additionnelles sur la posologie.

La sécurité et l'efficacité du raltégravir chez les nouveau-nés prématurés (< 37 semaines de gestation) et de faible poids de naissance (< 2 000 g) n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données disponibles pour cette population et aucune recommandation posologique ne peut être faite.

La posologie maximale pour le comprimé à croquer est de 300 mg deux fois par jour. Les formulations ayant des profils pharmacocinétiques différents, ni les comprimés à croquer ni les granulés pour suspension buvable ne doivent être remplacés par le comprimé à 400 mg ou le comprimé à 600 mg (voir rubrique 5.2). Les comprimés à croquer et les granulés pour suspension buvable n'ont pas été étudiés chez les adultes ou les adolescents (de 12 à 18 ans) infectés par le VIH.

#### *Sujets âgés*

Les informations concernant l'utilisation du raltégravir chez le sujet âgé sont limitées (voir rubrique 5.2). ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence dans cette population.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

ISENTRESS 600 mg, comprimés pelliculés ne doit pas être utilisé chez les enfants pesant moins de 40 kg.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés d'ISENTRESS 600 mg peuvent être administrés avec ou sans aliments, à la dose de 1 200 mg en une prise par jour.

Les comprimés ne doivent pas être croqués, écrasés ou coupés en raison de changements attendus dans le profil pharmacocinétique.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Données générales

Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux actuels ne guérissent pas l'infection par le VIH et qu'ils n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission du VIH par voie sanguine.

Le raltégravir a une barrière génétique à la résistance relativement basse. Par conséquent, chaque fois que possible, le raltégravir doit être administré avec deux autres agents antirétroviraux actifs afin de réduire le risque d'échec virologique et le développement de résistance (voir rubrique 5.1).

Chez les patients naïfs de traitement, les données issues de l'étude clinique menée avec le raltégravir sont limitées à son utilisation en association avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil).

## Dépression

Des cas de dépression, incluant des idées et des comportements suicidaires, ont été rapportés particulièrement chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Le raltégravir doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.

## Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. Le raltégravir devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique en cas de traitement par des associations antirétrovirales et doivent être surveillés selon les pratiques habituelles. En cas de manifestation d'une aggravation des problèmes hépatiques chez ces patients, une interruption ou un arrêt du traitement doit être envisagé.

Il y a un risque plus élevé d'événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals chez les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique et traités par une association antirétrovirale.

## Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

## Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement appelé *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans le cadre d'une restauration immunitaire. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement.

## Atazanavir

La co-administration de raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour avec l'atazanavir a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de raltégravir ; la co-administration n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Tipranavir/ritonavir

La co-administration de raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour avec le tipranavir/ritonavir peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de raltégravir ; la co-administration n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Anti-acides

L'administration concomitante de raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour avec du carbonate de calcium et des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir ; la co-administration n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Inducteurs enzymatiques puissants

Les inducteurs enzymatiques puissants (par ex. rifampicine) n'ont pas été étudiés avec le raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour, mais peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de raltégravir ; la co-administration avec le raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour n'est donc pas recommandée.

### Myopathie et rhabdomyolyse

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (voir rubrique 4.8).

### Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères

Des réactions cutanées sévères, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, voire fatales ont été rapportées chez des patients prenant raltégravir, en association dans la plupart des cas avec des médicaments susceptibles d'entraîner de telles réactions. Celles-ci incluent des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique. Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées et ont été caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par des dysfonctionnements d'organes, y compris une insuffisance hépatique. Le raltégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès la survenue de signes ou symptômes de réactions cutanées sévères ou de réactions d'hypersensibilité (tels que mais pas exclusivement : éruption cutanée sévère, éruption cutanée avec fièvre, malaise général, fatigue, douleur musculaire ou articulaire, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, hépatite, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, devront être surveillés et un traitement médical approprié devra être initié. Un retard dans l'arrêt du traitement par le raltégravir ou d'un des autres agents suspectés après l'apparition d'une éruption cutanée sévère peut mettre en jeu le pronostic vital.

### Réactions cutanées

Des cas d'éruption cutanée ont été plus fréquemment rapportés chez les patients prétraités recevant une association comportant raltégravir et darunavir *versus* les patients recevant le raltégravir sans darunavir ou le darunavir sans raltégravir (voir rubrique 4.8).

### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

## Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

*In vitro*, le raltégravir est un faible inhibiteur du transporteur d'anions organiques (OAT) 1 (CI<sub>50</sub> de 109 µM) et OAT3 (CI<sub>50</sub> de 18,8 µM). La prudence est recommandée en cas de co-administration de raltégravir 1 200 mg une fois par jour avec des substrats sensibles d'OAT1 et/ou OAT3.

Les études *in vitro* montrent que le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP), qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les UDP-glucuronosyltransférases (UGT) 1A1 et 2B7, ni d'effet inducteur sur le CYP3A4, et qu'il n'est pas un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3, des transporteurs de cations organiques (OCT) 1 et OCT2, ou des protéines d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE)1 et MATE2-K. Sur la base de ces données, il n'est pas attendu que le raltégravir modifie la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs.

Sur la base des études *in vitro* et *in vivo*, le raltégravir est principalement métabolisé par glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

Une variabilité inter et intra individuelle importante a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir.

#### Effet du raltégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Dans les études d'interactions, le raltégravir administré à la dose de 400 mg deux fois par jour, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'étravirine, du maraviroc, du fumarate de ténofovir disoproxil, des contraceptifs hormonaux, de la méthadone, du midazolam ou du bocéprévir. Ces résultats peuvent être étendus au raltégravir 1 200 mg en une prise par jour et aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.

Dans certaines études, la co-administration de raltégravir 400 mg deux fois par jour avec le darunavir a entraîné une légère diminution cliniquement non significative des concentrations plasmatiques de darunavir. Sur la base de l'amplitude de l'effet observé avec raltégravir 400 mg deux fois par jour, il est attendu que l'effet du raltégravir 1 200 mg en une prise par jour sur les concentrations plasmatiques de darunavir ne soit pas cliniquement significatif.

#### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir

##### *Inducteurs enzymatiques*

L'impact des médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques puissants de l'UGT1A1, tels que la rifampicine, sur le raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour n'est pas connu, mais la co-administration peut entraîner une diminution des concentrations minimales de raltégravir sur la base de la diminution des concentrations minimales observées avec le raltégravir 400 mg deux fois par jour ; par conséquent, la co-administration avec le raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour n'est pas recommandée. L'effet d'autres inducteurs enzymatiques puissants (tels que la phénytoïne et le phénobarbital) sur l'UGT1A1 n'est pas connu ; par conséquent la co-administration avec le raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour n'est pas recommandée. Dans les études d'interactions, l'éfavirenz n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour ; par conséquent, des inducteurs moins puissants (tels que : éfavirenz, névirapine, étravirine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés avec la dose recommandée de raltégravir.

### *Inhibiteurs de l'UGT1A1*

L'administration concomitante d'atazanavir avec le raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour, a significativement augmenté les concentrations plasmatiques de raltégravir. La co-administration de raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour avec l'atazanavir n'est donc pas recommandée.

### *Anti-acides*

L'administration concomitante de raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour avec des anti-acides contenant du carbonate de calcium, de l'aluminium et/ou du magnésium peut entraîner une diminution cliniquement significative des concentrations plasmatiques de raltégravir. Sur la base de ces observations, la co-administration d'anti-acides contenant du carbonate de calcium, de l'aluminium et/ou du magnésium avec le raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour n'est pas recommandée.

### *Agents qui augmentent le pH gastrique*

L'analyse de pharmacocinétique de population de l'étude ONCEMRK (protocole 292) a montré que la co-administration de raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour avec des IPP ou des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> n'a pas entraîné de modifications statistiquement significatives de la pharmacocinétique du raltégravir. Des résultats d'efficacité et de sécurité comparables ont été obtenus en l'absence ou en présence de ces agents modifiant le pH gastrique. Sur la base de ces données, les inhibiteurs de la pompe à proton et les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> peuvent être co-administrés avec le raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour.

### *Autres considérations*

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer les interactions du ritonavir, du tipranavir/ritonavir, du bocéprevir ou de l'étravirine avec le raltégravir 1 200 mg (2 x 600 mg) en une prise par jour. Alors que les différences d'amplitudes d'exposition au raltégravir 400 mg deux fois par jour avec le ritonavir, le bocéprevir ou l'étravirine étaient faibles, l'effet du tipranavir/ritonavir était plus important (Moyenne Géométrique du Ratio (MGR) C<sub>min</sub> = 0,45 ; MGR ASC = 0,76). La co-administration de raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour et de tipranavir/ritonavir n'est pas recommandée.

Des études précédentes conduites avec le raltégravir 400 mg deux fois par jour ont montré que la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil (un composant de l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) a augmenté l'exposition au raltégravir. L'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil a augmenté de 12 % la biodisponibilité du raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour, cependant son effet n'est pas cliniquement significatif. Par conséquent, la co-administration d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et de raltégravir à la dose de 1 200 mg en une prise par jour est autorisée.

Toutes les études d'interaction ont été conduites chez les adultes.

Des études d'interaction complètes ont été conduites avec le raltégravir 400 mg deux fois par jour et un nombre plus limité d'études d'interaction ont été conduites avec le raltégravir 1 200 mg une fois par jour.

Le tableau 1 présente toutes les données des études d'interaction disponibles ainsi que les recommandations pour la co-administration.

**Tableau 1**  
**Interactions : données pharmacocinétiques**

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIRETROVIRAUX</b>		
<i>Inhibiteurs de la protéase (IP)</i>		
<b>Atazanavir/ritonavir</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 41 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 77 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (Inhibition de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir (400 mg deux fois par jour).
<b>Atazanavir</b> (raltégravir 1 200 mg dose unique)	raltégravir ASC ↑ 67 % raltégravir C <sub>24 h</sub> ↑ 26 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 16 %  (Inhibition de l'UGT1A1)	La co-administration avec le raltégravir (1 200 mg une fois par jour) n'est pas recommandée.
<b>Tipranavir/ritonavir</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 24 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 55 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir (400 mg deux fois par jour).
	Extrapolation de l'étude avec raltégravir 400 mg deux fois par jour	La co-administration avec le raltégravir (1 200 mg une fois par jour) n'est pas recommandée.
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i>		
<b>Efavirenz</b> (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 36 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 21 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir (400 mg deux fois par jour et 1 200 mg une fois par jour).
<b>Efavirenz</b> (raltégravir 1 200 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 14 % raltégravir C <sub>24 h</sub> ↓ 6 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 9 %  (Induction de l'UGT1A1)	
<b>Etravirine</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 10 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 34 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (Induction de l'UGT1A1)  étravirine ASC ↑ 10 % étravirine C <sub>12 h</sub> ↑ 17 % étravirine C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir (400 mg deux fois par jour et 1 200 mg une fois par jour) ou l'étravirine.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>		
<b>Fumarate de ténofovir disoproxil</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 49 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 3 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (Mécanisme d'interaction non connu)  ténofovir ASC ↓ 10 % ténofovir C <sub>24 h</sub> ↓ 13 % ténofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir (400 mg deux fois par jour et 1 200 mg une fois par jour) ou le fumarate de ténofovir disoproxil.
<b>Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil</b> (raltégravir 1 200 mg (2 x 600 mg) une fois par jour)	L'analyse de pharmacocinétique de population a montré que l'effet d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil sur la pharmacocinétique du raltégravir était faible (augmentation de 12 % de la biodisponibilité relative) et n'était pas cliniquement ou statistiquement significatif.  (Mécanisme d'interaction non connu)	

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
<b>Inhibiteurs de CCR5</b>		
<b>Maraviroc</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 37 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 28 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (Mécanisme d'interaction non connu)  maraviroc ASC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12 h</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir (400 mg deux fois par jour et 1 200 mg une fois par jour) ou le maraviroc.
<b>ANTIVIRAUX DU VHC</b>		
<i>Inhibiteurs de protéases (IP) NS3/4A</i>		
<b>Bocéprévir</b> (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↑ 4 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 25 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (Mécanisme d'interaction non connu)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir (400 mg deux fois par jour et 1 200 mg une fois par jour) ou le bocéprévir.
<b>ANTIMICROBIENS</b>		
<i>Actifs sur les mycobactéries</i>		
<b>Rifampicine</b> (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 40 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 61 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (Induction de l'UGT1A1)	La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques de raltégravir. Si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir (400 mg deux fois par jour) peut être envisagé.
	Extrapolation de l'étude avec raltégravir 400 mg deux fois par jour	La co-administration avec le raltégravir (1 200 mg une fois par jour) n'est pas recommandée.
<b>SEDATIFS</b>		
<b>Midazolam</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	midazolam ASC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir (400 mg deux fois par jour et 1 200 mg une fois par jour) ou le midazolam.  Ces résultats montrent que le raltégravir n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, et que le raltégravir n'est donc pas supposé modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4.
<b>ANTI-ACIDES CONTENANT DES CATIONS METALLIQUES</b>		
<b>Anti-acide (hydroxide d'aluminium et de magnésium)</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 49 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 63 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 heures avant le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 51 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 56 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 30 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 57 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 heures avant le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 13 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 50 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 11 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 49 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chélation des cations métalliques)	Les anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium diminuent les concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir (400 mg deux fois par jour et 1 200 mg une fois par jour) avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
<b>Anti-acide (hydroxide d'aluminium et de magnésium)</b> (raltégravir 1 200 mg dose unique)	<u>12 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 14 % raltégravir C <sub>24 h</sub> ↓ 58 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 14 %  (chélation des cations métalliques)	
<b>Anti-acide (carbonate de calcium)</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 55 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 32 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chélation des cations métalliques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir (400 mg deux fois par jour).
<b>Anti-acide (carbonate de calcium)</b> (raltégravir 1 200 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 72 % raltégravir C <sub>24 h</sub> ↓ 48 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 74 %  <u>12 heures après raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 10 % raltégravir C <sub>24 h</sub> ↓ 57 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 2 %  (chélation des cations métalliques)	L'administration concomitante de raltégravir (1 200 mg une fois par jour) n'est pas recommandée.
<b>AUTRES CATIONS METALLIQUES</b>		
<b>Sels de fer</b>	Attendu : Raltégravir ASC ↓  (chélation des cations métalliques)	L'administration simultanée de sels de fer devrait réduire les concentrations plasmatiques du raltégravir ; prendre les sels de fer à au moins deux heures de distance de l'administration du raltégravir peut permettre de limiter cet effet.
<b>ANTI-H2 ET INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS</b>		
<b>Oméprazole</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 37 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 24 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir (400 mg deux fois par jour et 1 200 mg une fois par jour).
<b>Famotidine</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 44 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 6 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (solubilité accrue)	
<b>Agents modifiant le pH gastrique :</b> inhibiteurs de la pompe à proton (par ex. oméprazole), anti H <sub>2</sub> (par ex. famotidine, ranitidine, cimitédine) (raltégravir 1 200 mg)	L'analyse de pharmacocinétique de population a montré que l'effet des agents modifiant le pH gastrique sur la pharmacocinétique du raltégravir était faible (diminution de 8,8 % de la biodisponibilité relative) et n'était pas cliniquement ou statistiquement significatif.  (solubilité accrue)	
<b>CONTRACEPTIFS HORMONAUX</b>		
<b>Ethinylestradiol Norelgestromine</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	éthinyloestradiol ASC ↓ 2 % éthinyloestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromine ASC ↑ 14 % norelgestromine C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir (400 mg deux fois par jour et 1 200 mg une fois par jour) ou les contraceptifs hormonaux (à base d'œstrogène ou de progestérone)
<b>ANALGESIQUES OPIACES</b>		
<b>Méthadone</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	méthadone ASC ↔ méthadone C <sub>max</sub> ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir (400 mg deux fois par jour et 1 200 mg une fois par jour) ou la méthadone

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du raltégravir 1 200 mg une fois par jour chez la femme enceinte. Les données chez un grand nombre de femmes enceintes exposées au raltégravir 400 mg deux fois par jour pendant le premier trimestre (plus de 1 000 suivis prospectifs de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte exposée au raltégravir 400 mg deux fois par jour pendant le deuxième et/ou le troisième trimestre (entre 300 et 1 000 suivis prospectifs de grossesse) n'a mis en évidence aucun risque accru de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né.

Raltégravir 1 200 mg n'est pas recommandé pendant la grossesse.

### *Registre des grossesses sous antirétroviraux*

Pour suivre les conséquences, chez la mère et le fœtus, d'une administration de raltégravir par inadvertance chez les patientes enceintes, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été mis en place. Les médecins sont encouragés à inscrire les patientes dans ce registre.

En règle générale, lorsqu'il est décidé d'utiliser des agents antirétroviraux chez la femme enceinte pour traiter des infections par le VIH, et ainsi diminuer le risque de transmission verticale du VIH vers le nouveau-né, les données animales ainsi que l'expérience clinique chez la femme enceinte doivent être prises en compte afin de définir la sécurité d'emploi chez le fœtus.

### Allaitement

Le raltégravir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain et de ce fait des effets sur les nouveau-nés et nourrissons allaités sont probables. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du raltégravir et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3 pour plus de détails).

Un risque pour les nouveau-nés et nourrissons ne peut être exclu.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

### Fertilité

Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité chez des rats et des rates ayant reçu des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition trois fois supérieure à la dose recommandée chez l'homme.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients dont le traitement contient du raltégravir. Les sensations vertigineuses peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Dans des essais cliniques randomisés, raltégravir 400 mg a été administré deux fois par jour en association avec un traitement de fond fixe ou optimisé, à des patients adultes naïfs de traitement (N = 547) et prétraités (N = 462) jusqu'à 96 semaines. 531 autres patients naïfs de traitement ont reçu

1 200 mg de raltégravir une fois par jour avec de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil jusqu'à 96 semaines. Voir rubrique 5.1.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement étaient des céphalées, des nausées et des douleurs abdominales. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient un syndrome de restauration immunitaire et une éruption cutanée. Dans les essais cliniques, les taux d'interruption du raltégravir en raison de la survenue d'effets indésirables ont été de 5 % ou moins.

Des cas de rhabdomyolyse, un effet indésirable grave, ont été rapportés de façon peu fréquente depuis la commercialisation de raltégravir 400 mg deux fois par jour.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés par les investigateurs comme étant en rapport avec le raltégravir (seul ou en association avec d'autres antirétroviraux), ainsi que les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables Raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)</b>
Infections et infestations	Peu fréquent	herpès génital, folliculite, gastro-entérite, herpès simplex, infection à virus herpès, zona, grippe, abcès d'un ganglion lymphatique, molluscum contagiosum, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	anémie, anémie par carence en fer, douleur d'un ganglion lymphatique, lymphadénopathies, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	perte d'appétit
	Peu fréquent	cachexie, diabète sucré, dyslipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperphagie, augmentation de l'appétit, polydipsie, mauvaise répartition des graisses
Affections psychiatriques	Fréquent	rêves anormaux, insomnie, cauchemars, comportement anormal, dépression
	Peu fréquent	troubles mentaux, tentative de suicide, anxiété, état confusionnel, humeur dépressive, dépression majeure, insomnie de milieu de nuit, modifications de l'humeur, crise de panique, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportement suicidaire (en particulier chez les patients avec antécédent de maladie psychiatrique)

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables Raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)</b>
Affections du système nerveux	Fréquent	sensation vertigineuse, céphalées, hyperactivité psychomotrice
	Peu fréquent	amnésie, syndrome du canal carpien, troubles cognitifs, troubles de l'attention, sensation vertigineuse posturale, dysgueusie, hypersomnie, hypoesthésie, léthargie, troubles de la mémoire, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
Affections oculaires	Peu fréquent	altération de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	vertige
	Peu fréquent	acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	palpitations, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	Peu fréquent	bouffées de chaleur, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	dysphonie, épistaxis, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquent	distension abdominale, douleur abdominale, diarrhées, flatulence, nausées, vomissements, dyspepsie
	Peu fréquent	gastrite, gêne abdominale, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, gêne ano-rectale, constipation, sécheresse buccale, gêne épigastrique, duodénite érosive, éructation, reflux gastro-œsophagien, gingivite, glossite, odynophagie, pancréatite aiguë, ulcère peptique, hémorragie rectale
Affections hépato-biliaires	Peu fréquent	hépatite, stéatose hépatique, hépatite alcoolique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	rash
	Peu fréquent	acné, alopecie, dermatite acnéiforme, peau sèche, érythème, lipoatrophie faciale, hyperhidrose, lipoatrophie, lipodystrophie acquise, lipo-hypertrophie, sueurs nocturnes, prurigo, prurit, prurit généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, lésions cutanées, urticaire, xérodémie, syndrome de Stevens-Johnson, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	arthralgies, arthrite, dorsalgie, douleur du flanc, douleur musculo-squelettique, myalgie, cervicalgie, ostéopénie, douleur aux extrémités, tendinite, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, néphrite, lithiase rénale, nycturie, kystes rénaux, altération de la fonction rénale, néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	dysfonction érectile, gynécomastie, symptômes de la ménopause

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables Raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Peu fréquent	asthénie, fatigue, fièvre  gêne thoracique, frissons, œdème de la face, augmentation du tissu adipeux, sensation de nervosité, malaise, masse sous-maxillaire, œdème périphérique, douleur
Investigations	Fréquent  Peu fréquent	augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), lymphocytes atypiques, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux de triglycérides sanguins, lipase augmentée, augmentation du taux d'amylase pancréatique sanguine  numération des neutrophiles absolus diminuée, phosphatase alcaline augmentée, albuminémie diminuée, amylasémie augmentée, bilirubinémie augmentée, cholestérolémie augmentée, créatininémie augmentée, glycémie augmentée, azote uréique du sang augmenté, créatine phosphokinase augmentée, glycémie à jeun augmentée, présence de glucose dans l'urine, lipoprotéines de haute densité augmentées, rapport international normalisé (INR) augmenté, lipoprotéines de basse densité augmentées, numération plaquettaire diminuée, globules rouges : recherche positive dans l'urine, tour de taille augmenté, prise de poids, globules blancs diminués
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	surdose accidentelle

#### Description de certains effets indésirables

Dans des études menées avec raltégravir 400 mg deux fois par jour, des cas de cancers ont été rapportés chez les patients prétraités et chez les patients naïfs de traitement recevant le raltégravir en association avec d'autres agents antirétroviraux. Les types et les incidences de cancers spécifiques étaient ceux attendus dans une population hautement immunodéprimée. Dans ces études, le risque de développement d'un cancer a été comparable dans les groupes recevant le raltégravir et dans ceux qui recevaient les traitements comparateurs.

Des anomalies biologiques au niveau de la créatine phosphokinase (CPK) de Grade 2-4 ont été observées chez des patients traités par raltégravir. Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Utiliser le raltégravir avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque généralement avérés, une maladie VIH avancée ou une exposition à long terme à un traitement par des associations d'antirétroviraux. La fréquence de ces cas n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du TARC, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement (voir rubrique 4.4).

Pour chacun des effets indésirables cliniques suivants, il y a eu au moins un évènement grave : herpès génital, anémie, syndrome de reconstitution immunitaire, dépression, troubles mentaux, tentative de suicide, gastrite, hépatite, insuffisance rénale, surdosage accidentel.

Dans les études cliniques chez des patients prétraités, des éruptions cutanées, quelle que soit leur imputabilité au médicament, ont été plus fréquemment observées avec les associations comportant raltégravir et darunavir par rapport aux associations contenant raltégravir sans darunavir ou darunavir sans raltégravir. Les éruptions cutanées considérées par l'investigateur comme liées au médicament se sont produites à des taux similaires. Les taux d'éruptions cutanées ajustés en fonction de l'exposition (toutes causes confondues) ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patients-années (PA) ; les taux correspondants pour les éruptions cutanées liées au médicament ont été respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

#### *Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C*

Lors des essais cliniques, il y avait 79 patients co-infectés avec une hépatite B, 84 co-infectés avec une hépatite C et 8 patients co-infectés avec des hépatites B et C qui ont été traités avec du raltégravir en association avec d'autres médicaments pour le VIH-1. Généralement, le profil de sécurité d'emploi de raltégravir chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C a été comparable à celui observé chez les patients sans co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C bien que les taux d'anomalies des ASAT/ALAT aient été quelque peu supérieurs dans le sous-groupe de patients co-infectés avec le virus de l'hépatite B et/ou C.

A la semaine 96, des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 29 %, 34 % et 13 % des patients co-infectés traités par raltégravir *versus* 11 %, 10 % et 9 % de tous les autres patients recevant du raltégravir. Chez les patients naïfs de traitement, à la semaine 240, des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 22 %, 44 % et 17 % des patients co-infectés traités par raltégravir *versus* 13 %, 13 % et 5 % de tous les autres patients recevant du raltégravir.

#### Population pédiatrique

ISENTRESS 600 mg, comprimés pelliculés n'a pas été étudié dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.2).

#### *Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans*

Le raltégravir a été étudié chez 126 patients prétraités, enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (voir rubriques 5.1 et 5.2). Sur les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir deux fois par jour.

Chez ces 96 enfants et adolescents, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a eu des effets indésirables de Grade 3 liés au médicament : hyperactivité psychomotrice, comportement anormal et insomnie ; un patient a eu une éruption cutanée allergique grave de Grade 2 liée au médicament.

Un patient a présenté des anomalies des examens biologiques liées au médicament et considérées comme graves : ASAT Grade 4 et ALAT Grade 3.

#### *Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans*

Le raltégravir en 2 prises par jour a également été étudié chez 26 nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Chez ces 26 nourrissons et jeunes enfants, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a présenté un rash allergique grave de Grade 3 lié au médicament, ayant entraîné l'arrêt du traitement.

#### *Nouveau-nés exposés au VIH-1*

Dans l'étude IMPAACT P1110 (voir rubrique 5.2), les nourrissons éligibles devaient être nés à au moins 37 semaines de gestation et peser au moins 2 kg. Seize (16) nouveau-nés ont reçu 2 doses d'Isentress dans les 2 premières semaines de vie, et 26 nouveau-nés ont reçu une dose quotidienne pendant 6 semaines ; tous ont été suivis pendant 24 semaines. Il n'y a eu aucun effet indésirable clinique lié au médicament et il y a eu trois effets indésirables biologiques liés au médicament (une neutropénie transitoire de Grade 4 chez un sujet recevant de la zidovudine en prévention de la transmission mère-enfant (PTME), et deux élévations de la bilirubine (l'une de Grade 1 et l'autre de Grade 2) considérées comme non graves et ne nécessitant pas de traitement spécifique).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage de raltégravir.

En cas de surdosage, les mesures habituelles devront être mises en œuvre, c'est-à-dire l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique si nécessaire. Il faut prendre en compte le fait que le raltégravir utilisé en clinique se présente sous forme de sel de potassium. On ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux systémiques, inhibiteurs d'intégrase, Code ATC : J05AJ01.

#### Mécanisme d'action

Le raltégravir est un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase, actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase, une enzyme codée par le VIH nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente, ou intégration, du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte. Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas ne peuvent pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale.

#### Activité antivirale *in vitro*

Dans des cultures de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (le variant H9IIIB du VIH-1), le raltégravir, à des concentrations de  $31 \pm 20$  nM, a inhibé la réplication du VIH-1 de 95 % (CI<sub>95</sub>) par rapport à une culture non traitée infectée par le virus. Par ailleurs, le

raltégravir a inhibé la réplication virale dans des cultures de cellules mononucléaires du sang périphérique humain activées par un mitogène, infectées par divers isolats cliniques primaires de VIH-1, incluant des isolats de 5 sous-types non B et des isolats résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase. Dans un essai d'infection sur un seul cycle de réplication, le raltégravir a inhibé l'infection de 23 isolats du VIH représentant 5 sous-types non B et 5 formes recombinantes circulantes, avec des  $CI_{50}$  allant de 5 à 12 nM.

### Résistance

La plupart des virus isolés, chez les patients en échec sous raltégravir, avaient un haut niveau de résistance au raltégravir résultant de l'émergence de 2 mutations ou plus de l'intégrase. La plupart présentaient une mutation au niveau de l'acide aminé 155 (N155 modifié en H), de l'acide aminé 148 (Q148 modifié en H, K ou R) ou de l'acide aminé 143 (Y143 modifié en H, C, ou R), ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires de l'intégrase (par exemple L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Les mutations diminuent la sensibilité virale au raltégravir et la présence de mutations supplémentaires accroît la diminution de sensibilité au raltégravir. Les facteurs qui réduisent la probabilité de développer une résistance comprennent une charge virale faible à l'inclusion et l'utilisation d'autres agents antirétroviraux actifs. Les mutations à l'origine de la résistance au raltégravir causent également en général une résistance à l'elvitégravir, un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase. Les mutations au niveau de l'acide aminé 143 entraînent une plus grande résistance au raltégravir qu'à l'elvitégravir, tandis que la mutation E92Q provoque une résistance plus importante à l'elvitégravir qu'au raltégravir. Les virus présentant une mutation au niveau de l'acide aminé 148, ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires causant une résistance au raltégravir, peuvent également présenter une résistance cliniquement significative au dolutégravir.

### Expérience clinique

La démonstration de l'efficacité de raltégravir était basée sur l'analyse des données à 96 semaines de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, Protocoles 018 et 019) menées chez des patients adultes prétraités infectés par le VIH-1, sur l'analyse des données à 240 semaines d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif (STARTMRK, Protocole 021) menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement, et sur l'analyse des données à 96 semaines de l'étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif (ONCEMRK, protocole 292) menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement.

### Efficacité

#### *Patients adultes prétraités (400 mg deux fois par jour)*

BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (essais multicentriques randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo) évaluaient la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale du raltégravir 400 mg deux fois par jour versus placebo, en association à un traitement de fond optimisé (TO), chez des patients infectés par le VIH, âgés de 16 ans ou plus, avec une résistance documentée à au moins 1 médicament de chacune des 3 classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP). Avant la randomisation, les TO ont été déterminés par l'investigateur sur la base des antécédents thérapeutiques du patient ainsi que des résultats des tests de résistance virale génotypique et phénotypique à l'inclusion.

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes recevant du raltégravir 400 mg deux fois par jour et le placebo. Les patients ont été préalablement exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 10 ans. Un nombre médian de 4 ARV a été utilisé dans le TO.

#### *Analyse des résultats à 48 semaines et à 96 semaines*

Les résultats durables combinés des essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (semaine 48 et semaine 96) chez les patients traités à la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour sont présentés dans le tableau 2.

**Tableau 2**  
**Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96**

Paramètre	48 semaines		96 semaines	
	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (n = 462)	Placebo + TO (n = 237)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)	Placebo + TO (N = 237)
<b>BENCHMRK 1 et 2 combinés</b>				
<b>Pourcentage de patients avec ARN-VIH &lt; 400 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	72 (68 ; 76)	37 (31 ; 44)	62 (57 ; 66)	28 (23 ; 34)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	62 (53 ; 69)	17 (9 ; 27)	53 (45 ; 61)	15 (8 ; 25)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	82 (77 ; 86)	49 (41 ; 58)	74 (69 ; 79)	39 (31 ; 47)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	61 (53 ; 69)	21 (13 ; 32)	51 (42 ; 60)	14 (7 ; 24)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	80 (73 ; 85)	44 (33 ; 55)	70 (62 ; 77)	36 (25 ; 48)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	83 (76 ; 89)	51 (39 ; 63)	78 (70 ; 85)	42 (30 ; 55)
Score de sensibilité (GSS) <sup>§</sup>				
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 et plus	84 (77 ; 89)	65 (52 ; 76)	71 (63 ; 78)	56 (43 ; 69)
<b>Pourcentage de patients avec ARN-VIH &lt; 50 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	62 (57 ; 67)	33 (27 ; 39)	57 (52 ; 62)	26 (21 ; 32)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	48 (40 ; 56)	16 (8 ; 26)	47 (39 ; 55)	13 (7 ; 23)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	73 (68 ; 78)	43 (35 ; 52)	70 (64 ; 75)	36 (28 ; 45)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	50 (41 ; 58)	20 (12 ; 31)	50 (41 ; 58)	13 (6 ; 22)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	67 (59 ; 74)	39 (28 ; 50)	65 (57 ; 72)	32 (22 ; 44)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	76 (68 ; 83)	44 (32 ; 56)	71 (62 ; 78)	41 (29 ; 53)
Score de sensibilité (GSS) <sup>§</sup>				
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 et plus	75 (68 ; 82)	59 (46 ; 71)	65 (56 ; 72)	53 (40 ; 66)
<b>Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %), cellules/mm<sup>3</sup></b>				
Tous les patients <sup>‡</sup>	109 (98 ; 121)	45 (32 ; 57)	123 (110 ; 137)	49 (35 ; 63)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	126 (107 ; 144)	36 (17 ; 55)	140 (115 ; 165)	40 (16 ; 65)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	100 (86 ; 115)	49 (33 ; 65)	114 (98 ; 131)	53 (36 ; 70)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	121 (100 ; 142)	33 (18 ; 48)	130 (104 ; 156)	42 (17 ; 67)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	104 (88 ; 119)	47 (28 ; 66)	123 (103 ; 144)	56 (34 ; 79)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	104 (80 ; 129)	54 (24 ; 84)	117 (90 ; 143)	48 (23 ; 73)
Score de sensibilité (GSS) <sup>§</sup>				
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 et plus	125 (105 ; 144)	76 (48 ; 103)	134 (108 ; 159)	90 (57 ; 123)

<sup>†</sup> Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.

Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.

<sup>‡</sup> Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés en pourcentages inférieurs à 400 et à 50 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

<sup>§</sup> Le Score de Sensibilité Génotypique (GSS) a été défini par le nombre total d'ARV par voie orale du traitement de fond optimisé (TO) auquel l'isolat viral du patient a montré une sensibilité génotypique sur la base des tests de résistance génotypique. L'utilisation de l'enfuvirtide dans le TO chez les patients naïfs d'enfuvirtide a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.

De même, l'utilisation du darunavir chez les patients naïfs de darunavir a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.

Le traitement par raltégravir a permis d'obtenir des charges virales ARN VIH plasmatiques < 50 copies/mL chez 61,7 % des patients à la semaine 16, chez 62,1 % des patients à la semaine 48 et chez 57,0 % à la semaine 96 (sorties d'étude = échec). Chez certains patients un rebond viral a été

observé entre la semaine 16 et la semaine 96. Les facteurs associés à l'échec comprenaient une charge virale élevée à l'inclusion et un TO ne comprenant pas au moins un agent anti-rétroviral actif puissant.

#### *Switch par raltégravir (400 mg deux fois par jour)*

Les études SWITCHMRK 1 et 2 (Protocoles 032 et 033) visaient à évaluer des patients infectés par le VIH recevant un traitement efficace (ARN VIH lors de la sélection < 50 copies/mL, schéma thérapeutique stable depuis plus de trois mois) composé de lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg, deux comprimés deux fois par jour, plus au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour poursuivre le traitement par lopinavir (+) ritonavir, 2 comprimés deux fois par jour (n = 174 et n = 178 respectivement) ou remplacer le lopinavir (+) ritonavir par le raltégravir 400 mg deux fois par jour (n = 174 et n = 176 respectivement). Les patients ayant des antécédents d'échec virologique n'ont pas été exclus et le nombre de traitements antirétroviraux antérieurs n'était pas limité.

Ces études ont été interrompues après l'analyse primaire d'efficacité à 24 semaines car la non-infériorité du raltégravir versus lopinavir (+) ritonavir n'a pas été démontrée. Dans ces deux études, à la semaine 24, une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL a été maintenue chez 84,4 % des patients du groupe raltégravir *versus* 90,6 % du groupe lopinavir (+) ritonavir (sortie d'étude = échec). Pour ce qui est du besoin d'administrer le raltégravir avec deux autres agents antirétroviraux actifs, voir la rubrique 4.4.

#### *Patients adultes naïfs de traitement (400 mg deux fois par jour)*

L'étude STARTMRK (étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif) évaluait la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale de raltégravir 400 mg deux fois par jour *versus* éfavirenz 600 mg au coucher, en association avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement ayant une charge virale supérieure à 5 000 copies/mL. La randomisation a été stratifiée en fonction de la charge virale ARN VIH lors de la sélection ( $\leq 50\ 000$  copies/mL et  $> 50\ 000$  copies/mL) et du statut VHB ou VHC (positif ou négatif).

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe raltégravir 400 mg deux fois par jour et le groupe éfavirenz 600 mg au coucher.

#### *Analyse des résultats à 48 semaines et à 240 semaines*

Concernant le critère primaire d'efficacité, le pourcentage de patients ayant obtenu une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL à la semaine 48 a été de 241/280 (86,1 %) dans le groupe traité par le raltégravir et de 230/281 (81,9 %) dans le groupe traité par l'éfavirenz. La différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 4,2 %, avec un IC à 95 % de (-1,9 ; 10,3), ce qui démontre que le raltégravir est non-inférieur à l'éfavirenz (valeur de *p* pour la non-infériorité < 0,001). A la semaine 240, la différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 9,5 %, avec un IC à 95 % de (1,7 ; 17,3). Le tableau 3 présente les résultats (semaine 48 et semaine 240) chez les patients de l'étude STARTMRK recevant la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour.

**Tableau 3**  
**Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 240**

Etude STARTMRK	48 semaines		240 semaines	
	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)
<b>Pourcentage de patients ayant un ARN VIH &lt; 50 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	86 (81 ; 90)	82 (77 ; 86)	71 (65 ; 76)	61 (55 ; 67)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN VIH > 100 000 copies/mL	91 (85 ; 95)	89 (83 ; 94)	70 (62 ; 77)	65 (56 ; 72)
ARN VIH ≤ 100 000 copies/mL	93 (86 ; 97)	89 (82 ; 94)	72 (64 ; 80)	58 (49 ; 66)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	84 (64 ; 95)	86 (67 ; 96)	58 (37 ; 77)	77 (58 ; 90)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	89 (81 ; 95)	86 (77 ; 92)	67 (57 ; 76)	60 (50 ; 69)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	94 (89 ; 98)	92 (87 ; 96)	76 (68 ; 82)	60 (51 ; 68)
Sous-type viral Clade B	90 (85 ; 94)	89 (83 ; 93)	71 (65 ; 77)	59 (52 ; 65)
Sous-type viral Non clade B	96 (87 ; 100)	91 (78 ; 97)	68 (54 ; 79)	70 (54 ; 82)
<b>Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %), cellules/mm<sup>3</sup></b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	189 (174 ; 204)	163 (148 ; 178)	374 (345 ; 403)	312 (284 ; 339)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN VIH > 100 000 copies/mL	196 (174 ; 219)	192 (169 ; 214)	392 (350 ; 435)	329 (293 ; 364)
ARN VIH ≤ 100 000 copies/mL	180 (160 ; 200)	134 (115 ; 153)	350 (312 ; 388)	294 (251 ; 337)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	170 (122 ; 218)	152 (123 ; 180)	304 (209 ; 399)	314 (242 ; 386)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	193 (169 ; 217)	175 (151 ; 198)	413 (360 ; 465)	306 (264 ; 348)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	190 (168 ; 212)	157 (134 ; 181)	358 (321 ; 395)	316 (272 ; 359)
Sous-type viral Clade B	187 (170 ; 204)	164 (147 ; 181)	380 (346 ; 414)	303 (272 ; 333)
Sous-type viral Non clade B	189 (153 ; 225)	156 (121 ; 190)	332 (275 ; 388)	329 (260 ; 398)

<sup>†</sup> Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.

Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.

<sup>‡</sup> Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés pour les pourcentages inférieurs à 50 et à 400 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

Notes : Les analyses sont basées sur toutes les données disponibles.

Le raltégravir et l'éfavirenz ont été administrés avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

#### *Traitement chez le patient adulte naïf de traitement (1 200 mg [2 x 600 mg] une fois par jour)*

ONCEMRK, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif (protocole 292), a évalué la sécurité d'emploi et l'activité anti-rétrovirale du raltégravir 1 200 mg une fois par jour + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil *versus* raltégravir 400 mg deux fois par jour, en association avec emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil chez le patient infecté par le VIH, naïf de traitement avec un ARN VIH > 1 000 copies/mL. La randomisation était stratifiée en fonction des niveaux d'ARN VIH (≤ 100 000 copies/mL et > 100 000 copies/mL) et du statut d'hépatite B ou C (positif ou négatif).

Les données démographiques des patients (genre, âge et origine ethnique) et les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires entre le groupe recevant raltégravir 1 200 mg une fois par jour, et celui recevant raltégravir 400 mg deux fois par jour.

#### *Analyse des résultats à 48 et 96 semaines*

Concernant le critère primaire d'efficacité, le pourcentage de patients ayant obtenu une charge virale ARN VIH < 40 copies/mL à la semaine 48 a été de 472/531 (88,9 %) dans le groupe recevant raltégravir 1 200 mg une fois par jour et de 235/266 (88,3 %) dans le groupe recevant raltégravir 400 mg deux fois par jour. La différence entre les traitements (raltégravir 1 200 mg une fois par jour-raltégravir 400 mg deux fois par jour) a été de 0,5 %, avec un IC à 95 % (-4,2 ; 5,2) ce qui démontre que le raltégravir 1 200 mg une fois par jour est non-inférieur au raltégravir 400 mg deux fois par jour.

A la semaine 96, la proportion de patients ayant obtenu une charge virale ARN VIH < 40 copies/mL était de 433/531 (81,5 %) dans le groupe recevant raltégravir 1 200 mg une fois par jour et de 213/266 (80,1 %) dans le groupe recevant raltégravir 400 mg deux fois par jour. La différence entre les traitements (raltégravir 1 200 mg une fois par jour - raltégravir 400 mg deux fois par jour) était de 1,5 %, avec un IC à 95 % de (-4,4 ; 7,3). Les résultats à 48 et 96 semaines de ONCEMRK sont présentés dans le Tableau 4.

**Tableau 4**  
**Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96**

Etude ONCEMRK	48 semaines		96 semaines	
	Raltégravir 600 mg (1 200 mg une fois par jour) (N = 531)	Raltégravir 400 mg deux fois par jour (N = 266)	Raltégravir 600 mg (1 200 mg une fois par jour) (N = 531)	Raltégravir 400 mg deux fois par jour (N = 266)
<b>Pourcentage de patients ayant un ARN VIH &lt; 40 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	88,9 (85,9 ; 91,4)	88,3 (83,9 ; 91,9)	81,5 (78,0 ; 84,8)	80,1 (74,8 ; 84,7)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN VIH > 100 000 copies/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 copies/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)
Taux de CD4 ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	85,1 (74,3 ; 92,6)	87,9 (71,8 ; 96,6)	79,0 (66,8 ; 88,3)	80 (61,4 ; 92,3)
> 200 cellules/mm <sup>3</sup>	95,6 (93,2 ; 97,3)	94,5 (90,6 ; 97,1)	91,4 (88,3 ; 93,9)	92,2 (87,6 ; 95,5)
Sous-type viral Clade B	94,6 (91,4 ; 96,8)	93,7 (89,0 ; 96,8)	90,0 (86,0 ; 93,2)	88,9 (83,0 ; 93,3)
Non clade B	93,6 (89,1 ; 96,6)	93,2 (84,9 ; 97,8)	89,5 (84,1 ; 93,6)	94,4 (86,2 ; 98,4)
<b>Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %) ; cellules/mm<sup>3</sup></b>				
Tous les patients <sup>‡</sup>	232 (215 ; 249)	234 (213 ; 255)	262 (243 ; 280)	262 (232 ; 288)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN VIH > 100 000 copies/mL	276 (245 ; 308)	256 (218 ; 294)	297 (263 ; 332)	281 (232 ; 285)
≤ 100 000 copies/mL	214 (194 ; 235)	225 (199 ; 251)	248 (225 ; 270)	254 (224 ; 285)
Taux de CD4 ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	209 (176 ; 243)	209 (172 ; 245)	239 (196 ; 281)	242 (188 ; 296)
> 200 cellules/mm <sup>3</sup>	235 (216 ; 255)	238 (214 ; 262)	265 (245 ; 286)	265 (237 ; 294)
Sous-type viral Clade B	232 (209 ; 254)	240 (213 ; 266)	270 (245 ; 296)	267 (236 ; 297)
Non clade B	233 (205 ; 261)	226 (191 ; 261)	246 (219 ; 274)	259 (211 ; 307)

<sup>†</sup> Les sorties d'étude sont considérées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.

Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.

<sup>‡</sup> Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés pour les pourcentages inférieurs à 40 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

Le raltégravir 1 200 mg une fois par jour et le raltégravir 400 mg deux fois par jour ont été administrés avec de l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Il a été démontré chez les volontaires sains ayant reçu des doses uniques de raltégravir par voie orale à jeun, que le raltégravir est rapidement absorbé avec un  $t_{max}$  d'environ 3 heures après administration. L'ASC et la  $C_{max}$  du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1 600 mg. La  $C_{12h}$  du raltégravir augmente proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 800 mg et elle augmente légèrement moins que proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1 600 mg.

En cas d'administration deux fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint rapidement dans un délai d'environ 2 jours. On note peu ou pas d'accumulation au niveau de l'ASC et de la  $C_{max}$  et une légère accumulation au niveau de la  $C_{12h}$ . La biodisponibilité absolue du raltégravir n'a pas été établie.

Le raltégravir 1 200 mg une fois par jour est également rapidement absorbé avec un  $T_{max}$  médian d'environ 1,5 à 2 heures à jeun et génère un pic d'absorption plus élevé avec une  $C_{max}$  qui a tendance à

augmenter en comparaison avec le raltégravir deux fois par jour (1 x 400 mg deux fois par jour). De plus, en comparaison à raltégravir 400 mg, la forme raltégravir 600 mg utilisée pour le schéma thérapeutique à 1 200 mg une fois par jour (2 x 600 mg) a une biodisponibilité relative plus élevée (de 21 à 66 %). Après absorption, les deux formes de raltégravir montrent une pharmacocinétique systémique similaire. Chez les patients ayant reçu 1 200 mg de raltégravir une fois par jour, l'ASC<sub>0-24</sub> à l'état d'équilibre était de 53,7 h µM, la C<sub>24 h</sub> était de 75,6 nM, et le T<sub>max</sub> médian était de 1,50 h.

Le raltégravir 400 mg deux fois par jour peut être administré avec ou sans nourriture. Dans les études pivots de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients infectés par le VIH, le raltégravir a été administré sans tenir compte de l'alimentation. L'administration de doses multiples de raltégravir après un repas modérément riche en graisses n'a pas eu d'incidence cliniquement significative sur l'ASC du raltégravir (augmentation de 13 % par rapport à l'administration à jeun). La C<sub>12 h</sub> a augmenté de 66 % et la C<sub>max</sub> de 5 % après un repas modérément riche en graisses comparé à l'administration à jeun. L'administration du raltégravir après un repas riche en graisses a multiplié approximativement l'ASC et la C<sub>max</sub> d'un facteur 2 et la C<sub>12 h</sub> d'un facteur 4,1. L'administration du raltégravir après un repas pauvre en graisses a diminué l'ASC et la C<sub>max</sub> respectivement de 46 % et de 52 % ; la C<sub>12 h</sub> est restée globalement inchangée. L'administration avec la nourriture semble accroître la variabilité pharmacocinétique par rapport à l'administration à jeun.

Les comprimés de raltégravir à 600 mg (2 x 600 mg une fois par jour) peuvent être administrés avec ou sans nourriture. Une étude de dose unique évaluant l'effet des aliments a démontré un effet similaire ou moindre avec le raltégravir 1 200 mg une fois par jour comparé au raltégravir 400 mg deux fois par jour lors de la prise d'un repas riche ou pauvre en graisses. L'administration de raltégravir 1 200 mg une fois par jour avec un repas pauvre en graisses a entraîné une diminution de 42 % de l'ASC<sub>0-∞</sub>, une diminution de 52 % de la C<sub>max</sub> et une diminution de 16 % de la C<sub>24 h</sub>. L'administration d'un repas riche en graisses a entraîné une augmentation de 1,9 % de l'ASC<sub>0-∞</sub>, une diminution de 28 % de la C<sub>max</sub> et une diminution de 12 % de la C<sub>24 h</sub>.

Globalement, une variabilité considérable a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Dans les études BENCHMRK 1 et 2, le coefficient de variation (CV) de la variabilité inter-individuelle de la C<sub>12 h</sub> observée était de 212 % et le CV de la variabilité intra-individuelle de la C<sub>12 h</sub> observée était de 122 %. Les sources de variabilité peuvent inclure des différences d'administration au regard de la nourriture et de l'utilisation concomitante de médicaments.

### Distribution

Le raltégravir est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 83 % sur l'intervalle de concentrations de 2 à 10 µM.

Le raltégravir traverse facilement la barrière placentaire chez le rat, mais ne pénètre pas de manière notable dans le cerveau.

Dans deux études chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu 400 mg de raltégravir deux fois par jour, le raltégravir a été décelé facilement dans le liquide céphalorachidien. Dans la première étude (n = 18), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 5,8 % (écart de 1 à 53,5 %) de la concentration plasmatique correspondante. Dans la seconde étude (n = 16), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 3 % (écart de 1 à 61 %) de la concentration plasmatique correspondante. Ces proportions médianes étaient environ 3 à 6 fois inférieures à celles de la fraction non liée de raltégravir dans le plasma.

### Biotransformation et excrétion

La demi-vie apparente d'élimination terminale du raltégravir est d'environ 9h, avec une demi-vie de phase α plus courte (environ 1h) représentant la majeure partie de l'ASC. Après administration d'une dose orale de raltégravir radiomarké, environ 51 % et 32 % de la dose sont éliminés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Dans les fèces, seul le raltégravir a été retrouvé, dont la majeure partie proviendrait de l'hydrolyse du glucuronide du raltégravir sécrété dans la bile tel qu'observé dans les études précliniques. Deux composants, à savoir le raltégravir et le glucuronide du raltégravir, ont été

détectés dans l'urine, représentant environ respectivement 9 % et 23 % de la dose. La principale entité circulante a été le raltégravir, qui a représenté environ 70 % de la radioactivité totale ; la radioactivité plasmatique restante a été représentée par le glucuronide du raltégravir. Des études utilisant des inhibiteurs chimiques sélectifs d'une isoforme et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) exprimées par l'ADNc montrent que l'UGT1A1 est la principale enzyme responsable de la formation du glucuronide du raltégravir. Les données indiquent donc que le principal mécanisme de clairance du raltégravir chez l'homme est une glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

#### *Polymorphisme de l'UGT1A1*

Dans une étude comparant 30 sujets de génotype \*28/\*28 à 27 sujets de génotype sauvage, le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des ASC a été de 1,41 (0,96 ; 2,09) et le rapport des moyennes géométriques de la C<sub>12h</sub> a été de 1,91 (1,43 ; 2,55). Des adaptations posologiques ne sont pas considérées nécessaires chez les sujets ayant une activité UGT1A1 réduite due à un polymorphisme génétique.

#### Populations particulières

##### *Population pédiatrique*

Dans une étude de comparaison de formulation, chez des adultes volontaires sains, la biodisponibilité orale du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable a été supérieure en comparaison à celle du comprimé à 400 mg. Dans cette étude, l'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses a conduit en moyenne à une diminution de 6 % de l'ASC, à une diminution de la C<sub>max</sub> de 62 %, et une augmentation de 188 % de la C<sub>12h</sub> comparé à l'administration à jeun. L'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses n'influence pas la pharmacocinétique du raltégravir d'une façon cliniquement significative et le comprimé à croquer peut être administré sans tenir compte de l'alimentation. L'effet de la nourriture sur les granulés pour suspension buvable n'a pas été étudié.

Le tableau 5 montre les paramètres pharmacocinétiques du comprimé à 400 mg, du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable en fonction du poids corporel.

**Tableau 5**

**Paramètres pharmacocinétiques du raltégravir lors de l'étude IMPAACT P1066 après administration des posologies de la rubrique 4.2 (excluant les nouveau-nés)**

<b>Poids corporel</b>	<b>Formulation</b>	<b>Posologie</b>	<b>N*</b>	<b>Moyenne géométrique (%CV†) ASC 0-12h (µM*h)</b>	<b>Moyenne géométrique (%CV†) C<sub>12h</sub> (nM)</b>
≥25 kg	Comprimé pelliculé	400 mg deux fois/j	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥25 kg	Comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids, voir les tableaux sur la posologie du comprimé à croquer	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
De 11 kg à moins de 25 kg	Comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids, voir les tableaux sur la posologie du comprimé à croquer	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
De 3 kg à moins de 20 kg	Suspension buvable	Posologie en fonction du poids, voir le tableau sur la posologie des granulés pour suspension buvable	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Nombre de patients avec des données de pharmacocinétique intensive à la dose finale recommandée.  
†Coefficient géométrique de variation

##### *Sujets âgés*

Il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir 400 mg deux fois par jour sur l'ensemble des âges étudiés. Il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir 1 200 mg (2 x 600 mg) une fois par jour sur l'ensemble des âges étudiés dans ONCEMRK.

### *Sexe, origine ethnique et IMC*

Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante liée au sexe, à l'origine ethnique ou à l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'adulte avec raltégravir 400 mg deux fois par jour, et aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a été démontré. Pour le raltégravir 1 200 mg une fois par jour (2 x 600 mg), l'analyse pharmacocinétique de population a également démontré que l'incidence liée au sexe, à l'origine ethnique ou à l'indice de masse corporelle (IMC) n'est pas cliniquement significative.

### *Insuffisance rénale*

La clairance rénale du médicament inchangé est une voie mineure d'élimination. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance rénale sévère et les sujets sains (voir rubrique 4.2 du RCP du raltégravir 400 mg deux fois par jour). Etant donné que l'on ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable, il conviendra d'éviter l'administration avant une séance de dialyse. Aucune étude sur l'insuffisance rénale n'a été menée avec le raltégravir 1 200 mg une fois par jour ; cependant, sur la base des résultats observés avec le raltégravir 400 mg deux fois par jour, il n'est pas attendu d'effet cliniquement significatif.

### *Insuffisance hépatique*

Le raltégravir est éliminé principalement par glucuronidation dans le foie. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudié (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP de raltégravir 400 mg deux fois par jour). Aucune étude sur l'insuffisance hépatique n'a été menée avec le raltégravir 1 200 mg une fois par jour ; cependant, sur la base des résultats observés avec le raltégravir 400 mg deux fois par jour, il n'est pas attendu d'effet cliniquement significatif pour l'insuffisance hépatique légère à modérée.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des études précliniques de toxicologie incluant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur le développement, et de toxicité juvénile, ont été conduites avec le raltégravir, chez les souris, les rats, les chiens et les lapins. Des effets à des niveaux d'exposition dépassant suffisamment les niveaux d'exposition clinique n'ont pas révélé de risques particuliers chez l'homme.

### Potentiel mutagène

Aucun potentiel mutagène ou génotoxique n'a été observé dans les tests de mutagenèse microbienne *in vitro* (Ames), les tests d'éluion alcaline *in vitro* à la recherche d'une cassure de l'ADN et les tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*.

### Potentiel cancérigène

Une étude de cancérogénèse sur le raltégravir conduite chez la souris n'a montré aucun potentiel cancérigène. Aux plus fortes doses, 400 mg/kg/jour pour les femelles et 250 mg/kg/jour pour les mâles, l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 1 200 mg une fois par jour. Chez le rat, des tumeurs (carcinome à cellules squameuses) du nez/rhino-pharynx ont été observées à des doses de 300 et 600 mg/kg/jour chez les femelles et 300 mg/kg/jour chez les mâles. Cette néoplasie a pu être provoquée par le dépôt local et/ou l'aspiration du médicament par la muqueuse du nez/rhino-pharynx lors de l'administration orale par gavage, entraînant une irritation et une inflammation chroniques ; il est probable que cet effet soit peu pertinent par rapport à l'utilisation clinique habituelle. A la dose sans effet toxique (NOAEL : *No Observable Adverse Effect Level*) l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 1 200 mg une fois par jour. Les études standards de génotoxicité pour évaluer les effets mutagènes et clastogènes ont été négatives.

## Toxicité pour le développement

Aucun effet tératogène n'a été observé avec le raltégravir au cours des études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin. Une légère augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires, une variante dans le processus normal de développement, a été observée chez les fœtus de rates exposées au raltégravir à environ 4,4 fois l'exposition humaine, obtenue avec la dose recommandée chez l'humain, sur la base de l'ASC<sub>0-24h</sub>. Aucun effet sur le développement n'a été observé à 3,4 fois l'exposition humaine, obtenue avec la dose recommandée chez l'humain. Des résultats similaires n'ont pas été observés chez les lapins.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Comprimé nu

- Cellulose microcristalline
- Hypromellose 2910
- Stéarate de magnésium
- Croscarmellose sodique

#### Pelliculage

- Lactose monohydraté
- Hypromellose 2910
- Dioxyde de titane
- Triacétine
- Oxyde de fer jaune
- Oxyde de fer noir

Le comprimé peut également contenir des traces de cire de carnauba.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver le flacon soigneusement fermé, avec le dessicant pour protéger de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon sécurité enfant en polypropylène, un opercule thermoscellé et du déshydratant de gel de silice.

Deux conditionnements sont disponibles : 1 flacon de 60 comprimés et un conditionnement multiple contenant 180 comprimés (3 flacons de 60).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 décembre 2007  
Date de dernier renouvellement : 14 mai 2014

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 25 mg, comprimés à croquer  
ISENTRESS 100 mg, comprimés à croquer

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé à croquer contient 25 mg de raltégravir (sous forme potassique).  
Chaque comprimé à croquer contient 100 mg de raltégravir (sous forme potassique).

### Excipients à effet notoire 25 mg :

Chaque comprimé à croquer contient jusqu'à : 0,54 mg de fructose, 0,47 mg d'aspartam (E 951), 3,5 mg de saccharose et 1,5 mg de sorbitol (E 420).

### Excipients à effet notoire 100 mg :

Chaque comprimé à croquer contient jusqu'à : 1,07 mg de fructose, 0,93 mg d'aspartam (E 951), 7 mg de saccharose et 2,9 mg de sorbitol (E 420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé à croquer.

### Comprimé à croquer 25 mg

Comprimé à croquer, de couleur jaune pâle, de forme ronde, portant le logo MSD corporate sur une face et « 473 » sur l'autre face.

### Comprimé à croquer 100 mg

Comprimé à croquer sécable, de couleur orange pâle, de forme ovale, comportant une barre de sécabilité sur les deux faces, avec sur une face le logo MSD corporate et « 477 », et sans inscription sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en deux doses égales de 50 mg.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

ISENTRESS est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) (voir rubriques 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Posologie

ISENTRESS doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux (ARV) actifs (voir rubriques 4.4 et 5.1).

La posologie maximale pour le comprimé à croquer est de 300 mg deux fois par jour. En raison de la différence des profils pharmacocinétiques, ni les comprimés à croquer ni les granulés pour suspension buvable ne doivent être remplacés par le comprimé à 400 mg ou le comprimé à 600 mg (voir

rubrique 5.2). Les comprimés à croquer et les granulés pour suspension buvable n'ont pas été étudiés chez les adultes ou les adolescents (de 12 à 18 ans) infectés par le VIH.

#### Population pédiatrique

Enfants d'au moins 11 kg : dose du comprimé à croquer établie en fonction du poids jusqu'à la dose maximale de 300 mg, deux fois par jour tel que spécifié dans les tableaux 1 et 2. Les comprimés à croquer sont disponibles en 25 mg et 100 mg sécable.

Voir rubrique 5.2 concernant les données limitées sur lesquelles sont basées les recommandations posologiques.

**Tableau 1**  
**Posologie recommandée\* d'ISENTRESS comprimés à croquer chez les enfants d'au moins 25 kg**

Poids corporel (kg)	Dose	Nombre de comprimés à croquer
De 25 kg à moins de 28 kg	150 mg 2 fois par jour	1,5 x 100 mg <sup>†</sup> 2 fois par jour
De 28 kg à moins de 40 kg	200 mg 2 fois par jour	2 x 100 mg 2 fois par jour
Au moins 40 kg	300 mg 2 fois par jour	3 x 100 mg 2 fois par jour
* La posologie recommandée en fonction du poids pour les comprimés à croquer est basée sur une dose d'environ 6 mg/kg administrée 2 fois par jour (voir rubrique 5.2)		
<sup>†</sup> Le comprimé à croquer de 100 mg est divisible en deux doses égales de 50 mg. Cependant, casser le comprimé doit être évité lorsque cela est possible.		

Chez les patients âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg et moins de 25 kg, la dose est établie en fonction du poids, comme spécifié dans le tableau 2.

Les patients pesant entre 11 et 20 kg peuvent prendre soit la suspension buvable, soit les comprimés à croquer, comme indiqué dans le tableau 2. Les patients peuvent continuer à prendre la suspension buvable tant que leur poids est inférieur à 20 kg. Se référer au tableau 2 pour la posologie appropriée (voir rubrique 5.1).

**Tableau 2**  
**Posologie recommandée\* d'ISENTRESS, granulés pour suspension buvable et comprimés à croquer, chez les enfants âgés d'au moins 4 semaines et pesant de 3 à 25 kg**

Poids corporel (kg)	Volume (dose) de suspension à administrer	Nombre de comprimés à croquer
De 3 à moins de 4 kg	2,5 mL (25 mg) 2 fois par jour	
De 4 à moins de 6 kg	3 mL (30 mg) 2 fois par jour	
De 6 à moins de 8 kg	4 mL (40 mg) 2 fois par jour	
De 8 à moins de 11 kg	6 mL (60 mg) 2 fois par jour	
De 11 à moins de 14 kg <sup>†</sup>	8 mL (80 mg) 2 fois par jour	3 x 25 mg 2 fois par jour
De 14 à moins de 20 kg <sup>†</sup>	10 mL (100 mg) 2 fois par jour	1 x 100 mg 2 fois par jour
De 20 à moins de 25 kg		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> 2 fois par jour
*La posologie recommandée en fonction du poids pour les comprimés à croquer et la suspension buvable dans 10 mL d'eau est basée sur une dose d'environ 6 mg/kg administrée 2 fois par jour (voir rubrique 5.2).		
<sup>†</sup> Pour un poids compris entre 11 et 20 kg, l'une ou l'autre formulation peut être utilisée.		
NB : les comprimés à croquer sont disponibles en comprimés de 25 mg et 100 mg.		
<sup>‡</sup> Le comprimé à croquer de 100 mg peut être divisé en deux doses égales de 50 mg.		
Cependant, il faut éviter autant que possible de casser les comprimés.		

Il n'y a pas de données disponibles chez les nouveau-nés prématurés. L'utilisation d'ISENTRESS n'est pas recommandée chez les nouveau-nés prématurés.

Les rendez-vous médicaux prévus pour les patients doivent être respectés car la posologie d'ISENTRESS doit être ajustée à la croissance de l'enfant.

Autres formulations et dosages disponibles :

ISENTRESS est également disponible sous la forme de comprimé à 400 mg et sous la forme de granulés pour suspension buvable. Se référer aux RCP du comprimé à 400 mg et des granulés pour suspension buvable pour des informations additionnelles sur la posologie.

La sécurité et l'efficacité du raltégravir chez les nouveau-nés prématurés (< 37 semaines de gestation) et de faible poids de naissance (< 2 000 g) n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données disponibles pour cette population et aucune recommandation posologique ne peut être faite.

ISENTRESS est également disponible pour les adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg), sous forme de comprimé à 600 mg devant être administré à la posologie de 1 200 mg une fois par jour (2 comprimés de 600 mg) chez les patients naïfs de traitement ou les patients virologiquement contrôlés par un traitement initial d'ISENTRESS 400 mg en deux prises par jour. Se référer au RCP du comprimé à 600 mg pour plus d'informations sur la posologie.

#### *Sujets âgés*

Les informations concernant l'utilisation du raltégravir chez le sujet âgé sont limitées (voir rubrique 5.2). ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence dans cette population.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés à croquer d'ISENTRESS peuvent être administrés avec ou sans aliments (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Données générales

Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux actuels ne guérissent pas l'infection par le VIH et qu'ils n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission du VIH par voie sanguine.

Le raltégravir a une barrière génétique à la résistance relativement basse. Par conséquent, chaque fois que possible, le raltégravir doit être administré avec deux autres agents antirétroviraux actifs afin de réduire le risque d'échec virologique et le développement de résistance (voir rubrique 5.1).

Chez les patients naïfs de traitement, les données issues de l'étude clinique menée avec le raltégravir sont limitées à son utilisation en association avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil).

#### Dépression

Des cas de dépression, incluant des idées et des comportements suicidaires, ont été rapportés particulièrement chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Le raltégravir doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.

### Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. Le raltégravir devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique en cas de traitement par des associations antirétrovirales et doivent être surveillés selon les pratiques habituelles. En cas de manifestation d'une aggravation des problèmes hépatiques chez ces patients, une interruption ou un arrêt du traitement doit être envisagé.

Il y a un risque plus élevé d'événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals chez les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique et traités par une association antirétrovirale.

### Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

### Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii* (anciennement appelé *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans le cadre d'une restauration immunitaire. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement.

### Anti-acides

L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Rifampicine

Le raltégravir doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine

réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la co-administration de raltégravir avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.5).

#### Myopathie et rhabdomyolyse

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (voir rubrique 4.8).

#### Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères

Des réactions cutanées sévères, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, voire fatales ont été rapportées chez des patients prenant raltégravir, en association dans la plupart des cas avec des médicaments susceptibles d'entraîner de telles réactions. Celles-ci incluent des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique. Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées et ont été caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par des dysfonctionnements d'organes, y compris une insuffisance hépatique. Le raltégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès la survenue de signes ou symptômes de réactions cutanées sévères ou de réactions d'hypersensibilité (tels que mais pas exclusivement : éruption cutanée sévère, éruption cutanée avec fièvre, malaise général, fatigue, douleur musculaire ou articulaire, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, hépatite, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, devront être surveillés et un traitement médical approprié devra être initié. Un retard dans l'arrêt du traitement par raltégravir ou d'un des autres agents suspectés après l'apparition d'une éruption cutanée sévère peut mettre en jeu le pronostic vital.

#### Réactions cutanées

Des cas d'éruption cutanée ont été plus fréquemment rapportés chez les patients prétraités recevant une association comportant raltégravir et darunavir *versus* les patients recevant le raltégravir sans darunavir ou le darunavir sans raltégravir (voir rubrique 4.8).

#### Comprimés à croquer de 25 mg

##### Fructose

Ce médicament contient jusqu'à 0,54 mg de fructose par comprimé.  
Le fructose peut abîmer les dents.

##### Sorbitol

Ce médicament contient jusqu'à 1,5 mg de sorbitol (E 420) par comprimé.  
La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

##### Aspartam

Ce médicament contient de l'aspartam (E 951), une source de phénylalanine. Chaque comprimé à croquer de 25 mg contient jusqu'à 0,47 mg d'aspartam, correspondant à jusqu'à 0,05 mg de phénylalanine. Cela peut être nocif pour les patients présentant une phénylcétonurie.

### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### Saccharose

Ce médicament contient jusqu'à 3,5 mg de saccharose par comprimé à croquer de 25 mg.

Cela peut être nocif pour les dents.

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### Comprimés à croquer de 100 mg

### Fructose

Ce médicament contient jusqu'à 1,07 mg de fructose par comprimé.

Le fructose peut abîmer les dents.

### Sorbitol

Ce médicament contient jusqu'à 2,9 mg de sorbitol (E 420) par comprimé.

La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

### Aspartam

Ce médicament contient de l'aspartam (E 951), une source de phénylalanine. Chaque comprimé à croquer de 100 mg contient jusqu'à 0,93 mg d'aspartam, correspondant à jusqu'à 0,10 mg de phénylalanine. Cela peut être nocif pour les patients présentant une phénylcétonurie.

### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### Saccharose

Ce médicament contient jusqu'à 7 mg de saccharose par comprimé à croquer de 100 mg.

Cela peut être nocif pour les dents.

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les études *in vitro* montrent que le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP), qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les UDP- glucuronosyltransférases (UGT) 1A1 et 2B7 ni d'effet inducteur sur le CYP3A4, et qu'il n'inhibe pas le transport médié par la glycoprotéine P. Sur la base de ces données, il n'est pas attendu que le raltégravir modifie la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de la glycoprotéine P.

Sur la base des études *in vitro* et *in vivo*, le raltégravir est principalement métabolisé par glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

Une variabilité inter et intra individuelle importante a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir.

#### Effet du raltégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Dans les études d'interactions, le raltégravir n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'étravirine, du maraviroc, du fumarate de ténofovir disoproxil, des contraceptifs hormonaux, de la méthadone, du midazolam ou du bocéprévir.

Dans certaines études, la co-administration de raltégravir avec le darunavir a entraîné une légère diminution des concentrations plasmatiques du darunavir ; le mécanisme de cet effet est inconnu. Cependant, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne semble pas être cliniquement significatif.

#### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir

Le raltégravir étant principalement métabolisé par l'UGT1A1, le raltégravir doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'UGT1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la co-administration de raltégravir avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4). L'effet d'autres inducteurs enzymatiques puissants (tels que la phénytoïne et le phénobarbital) sur l'UGT1A1 n'est pas connu. Des inducteurs moins puissants (tels que : éfavirenz, névirapine, étravirine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés avec la dose recommandée de raltégravir.

La co-administration de raltégravir avec des médicaments connus pour être des inhibiteurs puissants de l'UGT1A1 (tels que l'atazanavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir. Des inhibiteurs moins puissants de l'UGT1A1 (tels que indinavir, saquinavir) peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, mais dans une moindre mesure, comparé à l'atazanavir. De plus, le fumarate de ténofovir disoproxil peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, cependant, le mécanisme de cet effet est inconnu (voir tableau 3). Dans les études cliniques, une grande partie des patients recevait un traitement de fond optimisé comportant l'atazanavir et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil, deux médicaments entraînant des augmentations de la concentration plasmatique du raltégravir. Le profil de sécurité d'emploi observé chez ces patients recevant l'atazanavir et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil a généralement été comparable au profil de sécurité d'emploi des patients ne recevant pas ces médicaments. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire.

L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant des cations métalliques bivalents peut réduire l'absorption du raltégravir par chélation, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. La prise d'anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium dans les 6 heures avant ou après l'administration de raltégravir a significativement diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée. L'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium a diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir ; cependant, cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, en cas d'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

La co-administration de raltégravir avec d'autres agents qui augmentent le pH gastrique (tels qu'oméprazole et famotidine) peut augmenter le taux d'absorption du raltégravir et causer une augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir (voir tableau 3). Les profils de sécurité d'emploi dans le sous-groupe des patients en essais de phase III prenant des inhibiteurs de la pompe à proton ou des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> étaient comparables à ceux qui ne prenaient pas ces anti-

acides. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire avec la prise d'inhibiteur de la pompe à proton ou d'antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>.

Toutes les études d'interaction ont été conduites chez l'adulte.

**Tableau 3**  
**Interactions : données pharmacocinétiques chez l'adulte**

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIRETROVIRAUX</b>		
<i>Inhibiteurs de la protéase (IP)</i>		
<b>Atazanavir/ritonavir</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 41 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 77 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (Inhibition de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>Tipranavir/ritonavir</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 24 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 55 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i>		
<b>Efavirenz</b> (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 36 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 21 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>Etravirine</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 10 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 34 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (Induction de l'UGT1A1)  étravirine ASC ↑ 10 % étravirine C <sub>12 h</sub> ↑ 17 % étravirine C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou l'étravirine.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>		
<b>Fumarate de ténofovir disoproxil</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 49 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 3 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (Mécanisme d'interaction non connu)  ténofovir ASC ↓ 10 % ténofovir C <sub>24 h</sub> ↓ 13 % ténofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le fumarate de ténofovir disoproxil.
<i>Inhibiteurs de CCR5</i>		
<b>Maraviroc</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 37 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 28 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (Mécanisme d'interaction non connu)  maraviroc ASC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12 h</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le maraviroc.
<b>ANTIVIRAUX DU VHC</b>		
<i>Inhibiteurs de protéases (IP) NS3/4A</i>		
<b>Bocéprévir</b> (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↑ 4 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 25 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (Mécanisme d'interaction non connu)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le bocéprévir.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIMICROBIENS</b>		
<i>Actifs sur les mycobactéries</i>		
<b>Rifampicine</b> (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 40 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 61 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (Induction de l'UGT1A1)	La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques de raltégravir. Si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé (voir rubrique 4.4).
<b>SEDATIFS</b>		
<b>Midazolam</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	midazolam ASC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le midazolam.  Ces résultats montrent que le raltégravir n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, et que le raltégravir n'est donc pas supposé modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTI-ACIDES CONTENANT DES CATIONS METALLIQUES</b>		
<b>Anti-acide (hydroxide d'aluminium et de magnésium)</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 49 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 63 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 heures avant le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 51 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 56 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 30 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 57 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 heures avant le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 13 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 50 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 11 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 49 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chélation des cations métalliques)	Les anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium diminuent les concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée.
<b>Anti-acide (carbonate de calcium)</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 55 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 32 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chélation des cations métalliques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>AUTRES CATIONS METALLIQUES</b>		
<b>Sels de fer</b>	Attendu : Raltégravir ASC ↓  (chélation des cations métalliques)	L'administration simultanée de sels de fer devrait réduire les concentrations plasmatiques du raltégravir ; prendre les sels de fer à au moins deux heures de distance de l'administration du raltégravir peut permettre de limiter cet effet.
<b>ANTI-H2 ET INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS</b>		
<b>Oméprazole</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 37 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 24 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>Famotidine</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 44 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 6 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>CONTRACEPTIFS HORMONAUX</b>		
<b>Ethinylestradiol</b> <b>Norelgestromine</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	éthinylestradiol ASC ↓ 2 % éthinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromine ASC ↑ 14 % norelgestromine C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou les contraceptifs hormonaux (à base d'œstrogène ou de progestérone)
<b>ANALGESIQUES OPIACES</b>		
<b>Méthadone</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	méthadone ASC ↔ méthadone C <sub>max</sub> ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou la méthadone

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation des comprimés à croquer chez la femme enceinte. Les données chez un grand nombre de femmes enceintes exposées au raltégravir 400 mg deux fois par jour pendant le premier trimestre (plus de 1 000 suivis prospectifs de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte exposée au raltégravir 400 mg deux fois par jour pendant le deuxième et/ou le troisième trimestre (entre 300 et 1 000 suivis prospectifs de grossesse) n'a mis en évidence aucun risque accru de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né.

Les comprimés à croquer de raltégravir doivent être utilisés pendant la grossesse uniquement si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. Voir rubrique 4.2 pour la posologie recommandée.

### *Registre des grossesses sous antirétroviraux*

Pour suivre les conséquences, chez la mère et le fœtus, d'une administration de raltégravir par inadvertance chez les patientes enceintes, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été mis en place. Les médecins sont encouragés à inscrire les patientes dans ce registre.

En règle générale, lorsqu'il est décidé d'utiliser des agents antirétroviraux chez la femme enceinte pour traiter des infections par le VIH, et ainsi de diminuer le risque de transmission verticale du VIH vers le nouveau-né, les données animales ainsi que l'expérience clinique chez la femme enceinte doivent être prises en compte afin de définir la sécurité d'emploi chez le fœtus.

### Allaitement

Le raltégravir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain et de ce fait des effets sur les nouveau-nés et nourrissons allaités sont probables. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du raltégravir et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3 pour plus de détails).

Un risque pour les nouveau-nés et nourrissons ne peut être exclu.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

### Fertilité

Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité chez des rats et des rates ayant reçu des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition trois fois supérieure à la dose recommandée chez l'homme.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients dont le traitement contient du raltégravir. Les sensations vertigineuses peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Dans des essais cliniques randomisés, raltégravir 400 mg a été administré deux fois par jour en association avec un traitement de fond fixe ou optimisé, à des patients adultes naïfs de traitement

(N = 547) et prétraités (N = 462) jusqu'à 96 semaines. 531 autres patients naïfs de traitement ont reçu 1 200 mg de raltégravir une fois par jour avec de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil jusqu'à 96 semaines. Voir rubrique 5.1.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été des céphalées, des nausées et douleurs abdominales. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été un syndrome de restauration immunitaire et une éruption cutanée. Dans les essais cliniques, les taux d'interruption du raltégravir en raison de la survenue d'effets indésirables ont été de 5 % ou moins.

Des cas rhabdomyolyse, un effet indésirable grave, ont été rapportés de façon peu fréquente depuis la commercialisation de raltégravir 400 mg deux fois par jour.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés par les investigateurs comme étant en rapport avec le raltégravir (seul ou en association avec d'autres antirétroviraux), ainsi que les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables Raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)</b>
Infections et infestations	Peu fréquent	herpès génital, folliculite, gastro-entérite, herpès simplex, infection à virus herpès, zona, grippe, abcès d'un ganglion lymphatique, molluscum contagiosum, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	anémie, anémie par carence en fer, douleur d'un ganglion lymphatique, lymphadénopathies, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	perte d'appétit
	Peu fréquent	cachexie, diabète sucré, dyslipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperphagie, augmentation de l'appétit, polydipsie, mauvaise répartition des graisses
Affections psychiatriques	Fréquent	rêves anormaux, insomnie, cauchemars, comportement anormal, dépression
	Peu fréquent	troubles mentaux, tentative de suicide, anxiété, état confusionnel, humeur dépressive, dépression majeure, insomnie de milieu de nuit, modifications de l'humeur, crise de panique, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportement suicidaire (en particulier chez les patients avec antécédent de maladie psychiatrique)

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables Raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)</b>
Affections du système nerveux	Fréquent Peu fréquent	sensation vertigineuse, céphalées, hyperactivité psychomotrice amnésie, syndrome du canal carpien, troubles cognitifs, troubles de l'attention, sensation vertigineuse posturale, dysgueusie, hypersomnie, hypoesthésie, léthargie, troubles de la mémoire, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
Affections oculaires	Peu fréquent	altération de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent Peu fréquent	vertige acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	palpitations, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	Peu fréquent	bouffées de chaleur, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	dysphonie, épistaxis, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquent Peu fréquent	distension abdominale, douleur abdominale, diarrhées, flatulence, nausées, vomissements, dyspepsie gastrite, gêne abdominale, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, gêne ano-rectale, constipation, sécheresse buccale, gêne épigastrique, duodénite érosive, éructation, reflux gastro-œsophagien, gingivite, glossite, odynophagie, pancréatite aiguë, ulcère peptique, hémorragie rectale
Affections hépato-biliaires	Peu fréquent	hépatite, stéatose hépatique, hépatite alcoolique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Peu fréquent	rash acné, alopecie, dermatite acnéiforme, peau sèche, érythème, lipoatrophie faciale, hyperhidrose, lipoatrophie, lipodystrophie acquise, lipo-hypertrophie, sueurs nocturnes, prurigo, prurit, prurit généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, lésions cutanées, urticaire, xérodermie, syndrome de Stevens-Johnson, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	arthralgies, arthrite, dorsalgie, douleur du flanc, douleur musculo-squelettique, myalgie, cervicalgie, ostéopénie, douleur aux extrémités, tendinite, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, néphrite, lithiase rénale, nycturie, kystes rénaux, altération de la fonction rénale, néphrite tubulo-interstitielle

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables Raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)</b>
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	dysfonction érectile, gynécomastie, symptômes de la ménopause
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Peu fréquent	asthénie, fatigue, fièvre gêne thoracique, frissons, œdème de la face, augmentation du tissu adipeux, sensation de nervosité, malaise, masse sous-maxillaire, œdème périphérique, douleur
Investigations	Fréquent  Peu fréquent	augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), lymphocytes atypiques, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux de triglycérides sanguins, lipase augmentée, augmentation du taux d'amylase pancréatique sanguine numération des neutrophiles absolus diminuée, phosphatase alcaline augmentée, albuminémie diminuée, amylasémie augmentée, bilirubinémie augmentée, cholestérolémie augmentée, créatininémie augmentée, glycémie augmentée, azote uréique du sang augmenté, créatine phosphokinase augmentée, glycémie à jeun augmentée, présence de glucose dans l'urine, lipoprotéines de haute densité augmentées, rapport international normalisé (INR) augmenté, lipoprotéines de basse densité augmentées, numération plaquettaire diminuée, globules rouges : recherche positive dans l'urine, tour de taille augmenté, prise de poids, globules blancs diminués
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	surdose accidentelle

#### Description de certains effets indésirables

Des cas de cancers ont été rapportés chez les patients prétraités et chez les patients naïfs de traitement recevant le raltégravir en association avec d'autres agents antirétroviraux. Les types et les incidences de cancers spécifiques étaient ceux attendus dans une population hautement immunodéprimée. Dans ces études, le risque de développement d'un cancer a été comparable dans les groupes recevant le raltégravir et dans ceux qui recevaient les traitements comparateurs.

Des anomalies biologiques au niveau de la créatine phosphokinase (CPK) de Grade 2-4 ont été observées chez des patients traités par raltégravir. Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Utiliser le raltégravir avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque généralement avérés, une maladie VIH avancée ou une exposition à long terme à un traitement par des associations d'antirétroviraux. La fréquence de ces cas n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du TARC, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou

résiduelles peut survenir. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement (voir rubrique 4.4).

Pour chacun des effets indésirables cliniques suivants, il y a eu au moins un événement grave : herpès génital, anémie, syndrome de reconstitution immunitaire, dépression, troubles mentaux, tentative de suicide, gastrite, hépatite, insuffisance rénale, surdosage accidentel.

Dans les études cliniques chez des patients prétraités, des éruptions cutanées, quelle que soit leur imputabilité au médicament, ont été plus fréquemment observées avec les associations comportant raltégravir et darunavir par rapport aux associations contenant raltégravir sans darunavir ou darunavir sans raltégravir. Les éruptions cutanées considérées par l'investigateur comme liées au médicament se sont produites à des taux similaires. Les taux d'éruptions cutanées ajustés en fonction de l'exposition (toutes causes confondues) ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patients-années (PA) ; les taux correspondants pour les éruptions cutanées liées au médicament ont été respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

#### *Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C*

Lors des essais cliniques, il y avait 79 patients co-infectés avec une hépatite B, 84 co-infectés avec une hépatite C et 8 patients co-infectés avec des hépatites B et C qui ont été traités avec du raltégravir en association avec d'autres médicaments pour le VIH-1. Généralement, le profil de sécurité d'emploi de raltégravir chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C a été comparable à celui observé chez les patients sans co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C bien que les taux d'anomalies des ASAT/ALAT aient été quelque peu supérieurs dans le sous-groupe de patients co-infectés avec le virus de l'hépatite B et/ou C.

A la semaine 96, des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 29 %, 34 % et 13 % des patients co-infectés traités par raltégravir *versus* 11 %, 10 % et 9 % de tous les autres patients recevant du raltégravir. Chez les patients naïfs de traitement, à la semaine 240, des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 22 %, 44 % et 17 % des patients co-infectés traités par raltégravir *versus* 13 %, 13 % et 5 % de tous les autres patients recevant du raltégravir.

#### Population pédiatrique

##### *Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans*

Le raltégravir a été étudié chez 126 patients prétraités, enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (voir rubriques 5.1 et 5.2). Sur les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir.

Chez ces 96 enfants et adolescents, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a eu des effets indésirables de Grade 3 liés au médicament : hyperactivité psychomotrice, comportement anormal et insomnie ; un patient a eu une éruption cutanée allergique grave de Grade 2 liée au médicament.

Un patient a présenté des anomalies des examens biologiques liées au médicament et considérées comme graves : ASAT Grade 4 et ALAT Grade 3.

### *Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans*

Le raltégravir a également été étudié chez 26 nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Chez ces 26 nourrissons et jeunes enfants, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a présenté un rash allergique grave de Grade 3 lié au médicament, ayant entraîné l'arrêt du traitement.

### *Nouveau-nés exposés au VIH-1*

Dans l'étude IMPAACT P1110 (voir rubrique 5.2), les nourrissons éligibles devaient être nés à au moins 37 semaines de gestation et peser au moins 2 kg. Seize (16) nouveau-nés ont reçu 2 doses d'Isentress dans les 2 premières semaines de vie, et 26 nouveau-nés ont reçu une dose quotidienne pendant 6 semaines ; tous ont été suivis pendant 24 semaines. Il n'y a eu aucun effet indésirable clinique lié au médicament et il y a eu trois effets indésirables biologiques liés au médicament (une neutropénie transitoire de Grade 4 chez un sujet recevant de la zidovudine en prévention de la transmission mère-enfant (PTME), et deux élévations de la bilirubine (l'une de Grade 1 et l'autre de Grade 2) considérées comme non graves et ne nécessitant pas de traitement spécifique).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage de raltégravir.

En cas de surdosage, les mesures habituelles devront être mises en œuvre, c'est-à-dire l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique si nécessaire. Il faut prendre en compte le fait que le raltégravir utilisé en clinique se présente sous forme de sel de potassium. On ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux systémiques, inhibiteurs d'intégrase, Code ATC : J05AJ01.

### Mécanisme d'action

Le raltégravir est un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase, actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase, une enzyme codée par le VIH nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente, ou intégration, du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte. Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas ne peuvent pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale.

### Activité antivirale *in vitro*

Dans des cultures de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (le variant H9IIIB du VIH-1), le raltégravir, à des concentrations de  $31 \pm 20$  nM, a inhibé la réplication du

VIH-1 de 95 % (CI<sub>95</sub>) par rapport à une culture non traitée infectée par le virus. Par ailleurs, le raltégravir a inhibé la réplication virale dans des cultures de cellules mononucléaires du sang périphérique humain activées par un mitogène, infectées par divers isolats cliniques primaires de VIH-1, incluant des isolats de 5 sous-types non B et des isolats résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase. Dans un essai d'infection sur un seul cycle de réplication, le raltégravir a inhibé l'infection de 23 isolats du VIH représentant 5 sous-types non B et 5 formes recombinantes circulantes, avec des CI<sub>50</sub> allant de 5 à 12 nM.

### Résistance

La plupart des virus isolés, chez les patients en échec sous raltégravir, avaient un haut niveau de résistance au raltégravir résultant de l'émergence de 2 mutations ou plus de l'intégrase. La plupart présentaient une mutation au niveau de l'acide aminé 155 (N155 modifié en H), de l'acide aminé 148 (Q148 modifié en H, K ou R) ou de l'acide aminé 143 (Y143 modifié en H, C, ou R), ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires de l'intégrase (par exemple L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Les mutations diminuent la sensibilité virale au raltégravir et la présence de mutations supplémentaires accroît la diminution de sensibilité au raltégravir. Les facteurs qui réduisent la probabilité de développer une résistance comprennent une charge virale faible à l'inclusion et l'utilisation d'autres agents antirétroviraux actifs. Les mutations à l'origine de la résistance au raltégravir causent également en général une résistance à l'elvitégravir, un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase. Les mutations au niveau de l'acide aminé 143 entraînent une plus grande résistance au raltégravir qu'à l'elvitégravir, tandis que la mutation E92Q provoque une résistance plus importante à l'elvitégravir qu'au raltégravir. Les virus présentant une mutation au niveau de l'acide aminé 148, ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires causant une résistance au raltégravir, peuvent également présenter une résistance cliniquement significative au dolutégravir.

### Expérience clinique

La démonstration de l'efficacité de raltégravir était basée sur l'analyse des données à 96 semaines de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, Protocoles 018 et 019) menées chez des patients adultes prétraités infectés par le VIH-1 et sur l'analyse des données à 240 semaines d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif (STARTMRK, Protocole 021) menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement.

### Efficacité

#### *Patients adultes prétraités*

BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (essais multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo) évaluaient la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale du raltégravir 400 mg deux fois par jour versus placebo, en association à un traitement de fond optimisé (TO), chez des patients infectés par le VIH, âgés de 16 ans ou plus, avec une résistance documentée à au moins 1 médicament de chacune des 3 classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP). Avant la randomisation, les TO ont été déterminés par l'investigateur sur la base des antécédents thérapeutiques du patient ainsi que des résultats des tests de résistance virale génotypique et phénotypique à l'inclusion.

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes recevant du raltégravir 400 mg deux fois par jour et le placebo. Les patients ont été préalablement exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 10 ans. Un nombre médian de 4 ARV a été utilisé dans le TO.

#### *Analyse des résultats à 48 semaines et à 96 semaines*

Les résultats durables combinés des essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (semaine 48 et semaine 96) chez les patients traités à la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4**  
**Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96**

Paramètre	48 semaines		96 semaines	
	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (n = 462)	Placebo + TO (n = 237)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)	Placebo + TO (N = 237)
<b>BENCHMRK 1 et 2 combinés</b>				
<b>Pourcentage de patients avec ARN-VIH &lt; 400 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	72 (68 ; 76)	37 (31 ; 44)	62 (57 ; 66)	28 (23 ; 34)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	62 (53 ; 69)	17 (9 ; 27)	53 (45 ; 61)	15 (8 ; 25)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	82 (77 ; 86)	49 (41 ; 58)	74 (69 ; 79)	39 (31 ; 47)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	61 (53 ; 69)	21 (13 ; 32)	51 (42 ; 60)	14 (7 ; 24)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	80 (73 ; 85)	44 (33 ; 55)	70 (62 ; 77)	36 (25 ; 48)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	83 (76 ; 89)	51 (39 ; 63)	78 (70 ; 85)	42 (30 ; 55)
Score de sensibilité (GSS) <sup>§</sup>				
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 et plus	84 (77 ; 89)	65 (52 ; 76)	71 (63 ; 78)	56 (43 ; 69)
<b>Pourcentage de patients avec ARN-VIH &lt; 50 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	62 (57 ; 67)	33 (27 ; 39)	57 (52 ; 62)	26 (21 ; 32)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	48 (40 ; 56)	16 (8 ; 26)	47 (39 ; 55)	13 (7 ; 23)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	73 (68 ; 78)	43 (35 ; 52)	70 (64 ; 75)	36 (28 ; 45)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	50 (41 ; 58)	20 (12 ; 31)	50 (41 ; 58)	13 (6 ; 22)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	67 (59 ; 74)	39 (28 ; 50)	65 (57 ; 72)	32 (22 ; 44)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	76 (68 ; 83)	44 (32 ; 56)	71 (62 ; 78)	41 (29 ; 53)
Score de sensibilité (GSS) <sup>§</sup>				
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 et plus	75 (68 ; 82)	59 (46 ; 71)	65 (56 ; 72)	53 (40 ; 66)
<b>Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %), cellules/mm<sup>3</sup></b>				
Tous les patients <sup>‡</sup>	109 (98 ; 121)	45 (32 ; 57)	123 (110 ; 137)	49 (35 ; 63)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	126 (107 ; 144)	36 (17 ; 55)	140 (115 ; 165)	40 (16 ; 65)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	100 (86 ; 115)	49 (33 ; 65)	114 (98 ; 131)	53 (36 ; 70)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	121 (100 ; 142)	33 (18 ; 48)	130 (104 ; 156)	42 (17 ; 67)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	104 (88 ; 119)	47 (28 ; 66)	123 (103 ; 144)	56 (34 ; 79)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	104 (80 ; 129)	54 (24 ; 84)	117 (90 ; 143)	48 (23 ; 73)
Score de sensibilité (GSS) <sup>§</sup>				
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 et plus	125 (105 ; 144)	76 (48 ; 103)	134 (108 ; 159)	90 (57 ; 123)

<sup>†</sup> Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.  
Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.  
<sup>‡</sup> Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés en pourcentages inférieurs à 400 et à 50 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.  
<sup>§</sup> Le Score de Sensibilité Génotypique (GSS) a été défini par le nombre total d'ARV par voie orale du traitement de fond optimisé (TO) auquel l'isolat viral du patient a montré une sensibilité génotypique sur la base des tests de résistance génotypique. L'utilisation de l'enfuvirtide dans le TO chez les patients naïfs d'enfuvirtide a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.  
De même, l'utilisation du darunavir chez les patients naïfs de darunavir a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.

Le traitement par raltégravir a permis d'obtenir des charges virales ARN VIH plasmatiques < 50 copies/mL chez 61,7 % des patients à la semaine 16, chez 62,1 % des patients à la semaine 48 et chez 57,0 % à la semaine 96 (sorties d'étude = échec). Chez certains patients un rebond viral a été observé entre la semaine 16 et la semaine 96. Les facteurs associés à l'échec comprenaient une charge virale élevée à l'inclusion et un TO ne comprenant pas au moins un agent anti-rétroviral actif puissant.

### *Switch par raltégravir*

Les études SWITCHMRK 1 et 2 (Protocoles 032 et 033) visaient à évaluer des patients infectés par le VIH recevant un traitement efficace (ARN VIH lors de la sélection < 50 copies/mL, schéma thérapeutique stable depuis plus de trois mois) composé de lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg, deux comprimés deux fois par jour, plus au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour poursuivre le traitement par lopinavir (+) ritonavir, 2 comprimés deux fois par jour (n = 174 et n = 178 respectivement) ou remplacer le lopinavir (+) ritonavir par le raltégravir 400 mg deux fois par jour (n = 174 et n = 176 respectivement). Les patients ayant des antécédents d'échec virologique n'ont pas été exclus et le nombre de traitements antirétroviraux antérieurs n'était pas limité.

Ces études ont été interrompues après l'analyse primaire d'efficacité à 24 semaines car la non-infériorité du raltégravir versus lopinavir (+) ritonavir n'a pas été démontrée. Dans ces deux études, à la semaine 24, une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL a été maintenue chez 84,4 % des patients du groupe raltégravir *versus* 90,6 % du groupe lopinavir (+) ritonavir (sortie d'étude = échec). Pour ce qui est du besoin d'administrer le raltégravir avec deux autres agents antirétroviraux actifs, voir la rubrique 4.4.

### *Patients adultes naïfs de traitement*

L'étude STARTMRK (étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif) évaluait la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale de raltégravir 400 mg deux fois par jour *versus* éfavirenz 600 mg au coucher, en association avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement ayant une charge virale supérieure à 5 000 copies/mL. La randomisation a été stratifiée en fonction de la charge virale ARN VIH lors de la sélection ( $\leq 50\,000$  copies/mL et  $> 50\,000$  copies/mL) et du statut VHB ou VHC (positif ou négatif).

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe raltégravir 400 mg deux fois par jour et le groupe éfavirenz 600 mg au coucher.

### *Analyse des résultats à 48 semaines et à 240 semaines*

Concernant le critère primaire d'efficacité, le pourcentage de patients ayant obtenu une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL à la semaine 48 a été de 241/280 (86,1 %) dans le groupe traité par le raltégravir et de 230/281 (81,9 %) dans le groupe traité par l'éfavirenz. La différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 4,2 %, avec un IC à 95 % de (-1,9 ; 10,3), ce qui démontre que le raltégravir est non-inférieur à l'éfavirenz (valeur de *p* pour la non-infériorité < 0,001). A la semaine 240, la différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 9,5 %, avec un IC à 95 % de (1,7 ; 17,3). Le tableau 5 présente les résultats (semaine 48 et semaine 240) chez les patients de l'étude STARTMRK recevant la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour.

**Tableau 5**  
**Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 240**

Etude STARTMRK	48 semaines		240 semaines	
	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)
<b>Pourcentage de patients ayant un ARN VIH &lt; 50 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	86 (81 ; 90)	82 (77 ; 86)	71 (65 ; 76)	61 (55 ; 67)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN VIH > 100 000 copies/mL	91 (85 ; 95)	89 (83 ; 94)	70 (62 ; 77)	65 (56 ; 72)
ARN VIH ≤ 100 000 copies/mL	93 (86 ; 97)	89 (82 ; 94)	72 (64 ; 80)	58 (49 ; 66)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	84 (64 ; 95)	86 (67 ; 96)	58 (37 ; 77)	77 (58 ; 90)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	89 (81 ; 95)	86 (77 ; 92)	67 (57 ; 76)	60 (50 ; 69)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	94 (89 ; 98)	92 (87 ; 96)	76 (68 ; 82)	60 (51 ; 68)
Sous-type viral Clade B	90 (85 ; 94)	89 (83 ; 93)	71 (65 ; 77)	59 (52 ; 65)
Sous-type viral Non clade B	96 (87 ; 100)	91 (78 ; 97)	68 (54 ; 79)	70 (54 ; 82)
<b>Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %) ; cellules/mm<sup>3</sup></b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	189 (174 ; 204)	163 (148 ; 178)	374 (345 ; 403)	312 (284 ; 339)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN VIH > 100 000 copies/mL	196 (174 ; 219)	192 (169 ; 214)	392 (350 ; 435)	329 (293 ; 364)
ARN VIH ≤ 100 000 copies/mL	180 (160 ; 200)	134 (115 ; 153)	350 (312 ; 388)	294 (251 ; 337)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	170 (122 ; 218)	152 (123 ; 180)	304 (209 ; 399)	314 (242 ; 386)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	193 (169 ; 217)	175 (151 ; 198)	413 (360 ; 465)	306 (264 ; 348)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	190 (168 ; 212)	157 (134 ; 181)	358 (321 ; 395)	316 (272 ; 359)
Sous-type viral Clade B	187 (170 ; 204)	164 (147 ; 181)	380 (346 ; 414)	303 (272 ; 333)
Sous-type viral Non clade B	189 (153 ; 225)	156 (121 ; 190)	332 (275 ; 388)	329 (260 ; 398)

<sup>†</sup> Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.

Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.

<sup>‡</sup> Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés pour les pourcentages inférieurs à 50 et à 400 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

Notes : Les analyses sont basées sur toutes les données disponibles.

Le raltégravir et l'éfavirenz ont été administrés avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

### Population pédiatrique

#### Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans

IMPAACT P1066 est une étude multicentrique de phase I/II en ouvert pour évaluer le profil pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du raltégravir chez les enfants infectés par le VIH. 126 enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à 18 ans ont été inclus dans cette étude. Les patients étaient stratifiés par âge, incluant les adolescents en premier, puis successivement les enfants plus jeunes. Les patients recevaient soit la formulation en comprimé à 400 mg (patients âgés de 6 à 18 ans), soit la formulation en comprimés à croquer (patients âgés de 2 à moins de 12 ans). Le raltégravir était administré avec un traitement de fond optimisé.

La phase initiale de recherche de dose incluait une évaluation pharmacocinétique intensive. La sélection de la dose était basée sur l'obtention d'une exposition plasmatique et d'une concentration résiduelle de raltégravir comparables à celles observées chez l'adulte, ainsi que d'une sécurité d'emploi acceptable à court terme. Après sélection de la dose, d'autres patients ont été inclus pour évaluer la sécurité d'emploi à long terme, la tolérance et l'efficacité. Parmi les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir (voir rubrique 4.2).

**Tableau 6**  
**Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude**  
**IMPAACT P1066 (patients âgés de 2 à 18 ans)**

Paramètre	Population avec la dose finale	
	n = 96	
<b>Données démographiques</b>		
Age (années), médiane [intervalle]	13 [2 – 18]	
Sexe masculin	49 %	
<b>Origine ethnique</b>		
Caucasien	34 %	
Noir	59 %	
<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>		
ARN VIH-1 plasmatique (log <sub>10</sub> copies/mL), moyenne [intervalle]	4,3 [2,7 - 6]	
nombre de cellules CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> ), médiane [intervalle]	481 [0 – 2 361]	
pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	23,3 % [0 – 44]	
ARN VIH-1 > 100 000 copies/mL	8 %	
VIH CDC catégorie B ou C	59 %	
<b>Utilisation antérieure d'ARV par classe</b>		
INNTI	78 %	
IP	83 %	
<b>Réponse</b>	<b>Semaine 24</b>	<b>Semaine 48</b>
Diminution $\geq 1$ log <sub>10</sub> de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou < 400 copies/mL	72 %	79 %
ARN VIH < 50 copies/mL	54 %	57 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	119 cellules/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 cellules/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

*Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans*

L'étude IMPAACT P1066 incluait également des nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans précédemment traités par un antirétroviral, en prophylaxie pour la prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant (PTME) et/ou en association avec d'autres traitements antirétroviraux pour la prise en charge d'une infection par le VIH. Le raltégravir était administré sous forme de granulés pour suspension buvable, sans tenir compte de la prise d'aliments, associé à un traitement de fond optimisé incluant du lopinavir avec du ritonavir chez deux tiers des patients.

**Tableau 7**  
**Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude**  
**IMPACT P1066 (patients âgés de 4 semaines à moins de 2 ans)**

Paramètre	n = 26	
<b>Données démographiques</b>		
Age (semaines), médiane [intervalle]	28 [4 – 100]	
Sexe masculin	65 %	
Origine ethnique		
Caucasien	8 %	
Noir	85 %	
<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>		
ARN VIH-1 plasmatique (log <sub>10</sub> copies/mL), moyenne [intervalle]	5,7 [3,1 - 7]	
nombre de cellules CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> ), médiane [intervalle]	1 400 [31 – 3 648]	
pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
ARN VIH-1 > 100 000 copies/mL	69 %	
VIH CDC catégorie B ou C	23 %	
<b>Utilisation antérieure d'ARV par classe</b>		
INNTI	73 %	
INTI	46 %	
IP	19 %	
<b>Réponse</b>	<b>Semaine 24</b>	<b>Semaine 48</b>
Diminution ≥ 1 log <sub>10</sub> de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou < 400 copies/mL	91 %	85 %
ARN VIH < 50 copies/mL	43 %	53 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	500 cellules/mm <sup>3</sup> (7,5 %)	492 cellules/mm <sup>3</sup> (7,8 %)
<b>Echec virologique</b>	<b>Semaine 24</b>	<b>Semaine 48</b>
Non répondeur	0	0
Rebond virologique	0	4
Nombre de génotype disponible*	0	2

\* Un patient a eu une mutation à la position 155

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Il a été démontré chez les volontaires sains ayant reçu des doses uniques de raltégravir par voie orale à jeun, que le raltégravir est rapidement absorbé avec un t<sub>max</sub> d'environ 3 heures après administration. L'ASC et la C<sub>max</sub> du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1 600 mg. La C<sub>12h</sub> du raltégravir augmente proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 800 mg et elle augmente légèrement moins que proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1 600 mg. La proportionnalité par rapport aux doses administrées n'a pas été établie chez les patients.

En cas d'administration deux fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint rapidement dans un délai d'environ 2 jours. On note peu ou pas d'accumulation au niveau de l'ASC et de la C<sub>max</sub> et une légère accumulation au niveau de la C<sub>12h</sub>. La biodisponibilité absolue du raltégravir n'a pas été établie.

Le raltégravir peut être administré avec ou sans nourriture. Dans les études pivots de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients infectés par le VIH, le raltégravir a été administré sans tenir compte de l'alimentation. L'administration de doses multiples de raltégravir après un repas modérément riche en graisses n'a pas eu d'incidence cliniquement significative sur l'ASC du raltégravir (augmentation de 13 % par rapport à l'administration à jeun). La C<sub>12h</sub> a augmenté de 66 % et la C<sub>max</sub> de 5 % après un repas modérément riche en graisses comparé à l'administration à jeun. L'administration du raltégravir après un repas riche en graisses a multiplié approximativement l'ASC et la C<sub>max</sub> d'un facteur 2 et la

$C_{12h}$  d'un facteur 4,1. L'administration du raltégravir après un repas pauvre en graisses a diminué l'ASC et la  $C_{max}$  respectivement de 46 % et de 52 % ; la  $C_{12h}$  est restée globalement inchangée. L'administration avec la nourriture semble accroître la variabilité pharmacocinétique par rapport à l'administration à jeun.

Globalement, une variabilité considérable a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Dans les études BENCHMRK 1 et 2, le coefficient de variation (CV) de la variabilité inter-individuelle de la  $C_{12h}$  observée était de 212 % et le CV de la variabilité intra-individuelle de la  $C_{12h}$  observée était de 122 %. Les sources de variabilité peuvent inclure des différences d'administration au regard de la nourriture et de l'utilisation concomitante de médicaments.

### Distribution

Le raltégravir est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 83 % sur l'intervalle de concentrations de 2 à 10  $\mu$ M.

Le raltégravir traverse facilement la barrière placentaire chez le rat, mais ne pénètre pas de manière notable dans le cerveau.

Dans deux études chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu 400 mg de raltégravir deux fois par jour, le raltégravir a été décelé facilement dans le liquide céphalorachidien. Dans la première étude (n = 18), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 5,8 % (écart de 1 à 53,5 %) de la concentration plasmatique correspondante. Dans la seconde étude (n = 16), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 3 % (écart de 1 à 61 %) de la concentration plasmatique correspondante. Ces proportions médianes étaient environ 3 à 6 fois inférieures à celles de la fraction non liée de raltégravir dans le plasma.

### Biotransformation et excrétion

La demi-vie apparente d'élimination terminale du raltégravir est d'environ 9h, avec une demi-vie de phase  $\alpha$  plus courte (environ 1h) représentant la majeure partie de l'ASC. Après administration d'une dose orale de raltégravir radiomarqué, environ 51 % et 32 % de la dose sont éliminés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Dans les fèces, seul le raltégravir a été retrouvé, dont la majeure partie proviendrait de l'hydrolyse du glucuronide du raltégravir sécrété dans la bile tel qu'observé dans les études précliniques. Deux composants, à savoir le raltégravir et le glucuronide du raltégravir, ont été détectés dans l'urine, représentant environ respectivement 9 % et 23 % de la dose. La principale entité circulante a été le raltégravir, qui a représenté environ 70 % de la radioactivité totale ; la radioactivité plasmatique restante a été représentée par le glucuronide du raltégravir. Des études utilisant des inhibiteurs chimiques sélectifs d'une isoforme et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) exprimées par l'ADNc montrent que l'UGT1A1 est la principale enzyme responsable de la formation du glucuronide du raltégravir. Les données indiquent donc que le principal mécanisme de clairance du raltégravir chez l'homme est une glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

### *Polymorphisme de l'UGT1A1*

Dans une étude comparant 30 sujets de génotype \*28/\*28 à 27 sujets de génotype sauvage, le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des ASC a été de 1,41 (0,96 ; 2,09) et le rapport des moyennes géométriques de la  $C_{12h}$  a été de 1,91 (1,43 ; 2,55). Des adaptations posologiques ne sont pas considérées nécessaires chez les sujets ayant une activité UGT1A1 réduite due à un polymorphisme génétique.

## Populations particulières

### Population pédiatrique

Dans une étude de comparaison de formulation, chez des adultes volontaires sains, la biodisponibilité orale du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable a été supérieure en comparaison à celle du comprimé à 400 mg. Dans cette étude, l'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses a conduit en moyenne à une diminution de 6 % de l'ASC, à une diminution de la  $C_{max}$  de 62 %, et une augmentation de 188 % de la  $C_{12h}$  comparé à l'administration à jeun. L'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses n'influence pas la pharmacocinétique du raltégravir d'une façon cliniquement significative et le comprimé à croquer peut être administré sans tenir compte de l'alimentation. L'effet de la nourriture sur les granulés pour suspension buvable n'a pas été étudié.

Le tableau 8 montre les paramètres pharmacocinétiques du comprimé à 400 mg, du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable en fonction du poids corporel.

**Tableau 8**  
**Paramètres pharmacocinétiques du raltégravir lors de l'étude IMPAACT P1066 après administration des posologies de la rubrique 4.2 (excluant les nouveau-nés)**

Poids corporel	Formulation	Posologie	N*	Moyenne géométrique (%CV†) ASC 0-12h ( $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ )	Moyenne géométrique (%CV†) $C_{12h}$ (nM)
$\geq 25$ kg	Comprimé pelliculé	400 mg deux fois/j	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
$\geq 25$ kg	Comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids, voir tableau 1. sur la posologie	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
De 11 kg à moins de 25 kg	Comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids, voir tableau 2. sur la posologie	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
De 3 kg à moins de 20 kg	Suspension buvable	Posologie en fonction du poids, voir le tableau sur la posologie des granulés pour suspension buvable	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Nombre de patients avec des données de pharmacocinétique intensive à la dose finale recommandée.  
†Coefficient géométrique de variation

### Sujets âgés

Chez les sujets sains et les patients infectés par le VIH-1, il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir sur l'étendue des âges étudiés (19 à 84 ans, dont quelques-uns âgés de plus de 65 ans).

### Sexe, origine ethnique et IMC

Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante liée au sexe, à l'origine ethnique ou à l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'adulte.

### Insuffisance rénale

La clairance rénale du médicament inchangé est une voie mineure d'élimination. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance rénale sévère et les sujets sains (voir rubrique 4.2). Etant donné que l'on ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable, il conviendra d'éviter l'administration avant une séance de dialyse.

### Insuffisance hépatique

Le raltégravir est éliminé principalement par glucuronidation dans le foie. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudié (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Des études précliniques de toxicologie incluant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur le développement et de toxicité juvénile ont été conduites avec le raltégravir, chez les souris, les rats, les chiens et les lapins. Des effets à des niveaux d'exposition dépassant suffisamment les niveaux d'exposition clinique n'ont pas révélé de risques particuliers chez l'homme.

#### Potentiel mutagène

Aucun potentiel mutagène ou génotoxique n'a été observé dans les tests de mutagenèse microbienne *in vitro* (Ames), les tests d'élution alcaline *in vitro* à la recherche d'une cassure de l'ADN et les tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*.

#### Potentiel cancérigène

Une étude de cancérogénèse sur le raltégravir conduite chez la souris n'a montré aucun potentiel cancérigène. Aux plus fortes doses, 400 mg/kg/jour pour les femelles et 250 mg/kg/jour pour les mâles, l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Chez le rat, des tumeurs (carcinome à cellules squameuses) du nez/rhino-pharynx ont été observées à des doses de 300 et 600 mg/kg/jour chez les femelles et 300 mg/kg/jour chez les mâles. Cette néoplasie a pu être provoquée par le dépôt local et/ou l'aspiration du médicament par la muqueuse du nez/rhino-pharynx lors de l'administration orale par gavage, entraînant une irritation et une inflammation chroniques ; il est probable que cet effet soit peu pertinent par rapport à l'utilisation clinique habituelle. A la dose sans effet toxique (NOAEL : *No Observable Adverse Effect Level*) l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Les études standards de génotoxicité pour évaluer les effets mutagènes et clastogènes ont été négatives.

#### Toxicité pour le développement

Aucun effet tératogène n'a été observé avec le raltégravir au cours des études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin. Une légère augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires, une variante du processus normal de développement, a été observée chez les fœtus de rates exposées au raltégravir à environ 4,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC<sub>0-24 h</sub>. Aucun effet sur le développement n'a été observé à 3,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC<sub>0-24 h</sub>. Des résultats similaires n'ont pas été observés chez les lapins.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Comprimé à croquer 25 mg

- Hyprolose
- Sucralose
- Saccharine sodique
- Citrate de sodium anhydre
- Mannitol (E 421)
- Glycyrrhizate d'ammonium
- Sorbitol (E 420)
- Fructose
- Arôme banane
- Arôme orange
- Arôme masquant
- Aspartam (E 951)

- Saccharose
- Crospovidone, Type A
- Fumarate de stéaryle sodique
- Stéarate de magnésium
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Hydroxyde d'ammonium
- Triglycérides à chaîne moyenne
- Acide oléique
- Oxyde de fer jaune

#### Comprimé à croquer 100 mg

- Hyprolose
- Sucralose
- Saccharine sodique
- Citrate de sodium anhydre
- Mannitol (E 421)
- Glycyrrhizate d'ammonium
- Sorbitol (E 420)
- Fructose
- Arôme banane
- Arôme orange
- Arôme masquant
- Aspartam (E 951)
- Saccharose
- Crospovidone, Type A
- Fumarate de stéaryle sodique
- Stéarate de magnésium
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Hydroxyde d'ammonium
- Triglycérides à chaîne moyenne
- Acide oléique
- Oxyde de fer rouge
- Oxyde de fer jaune

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver le flacon soigneusement fermé, avec le dessiccant pour protéger de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un bouchon sécurité enfant en polypropylène, un opercule thermoscellé et du déshydratant de gel de silice : 60 comprimés.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 décembre 2007  
Date de dernier renouvellement : 14 mai 2014

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 100 mg de raltégravir (sous forme potassique). Après reconstitution, la suspension buvable a une concentration de 10 mg par mL.

### Excipients à effet notoire :

Chaque sachet contient jusqu'à : 0,5 mg de fructose, 1,5 mg de sorbitol et 4,7 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable.

Poudre granuleuse blanc à blanc cassé pouvant contenir des particules jaunes ou beiges à brunes, en sachet à usage unique.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

ISENTRESS est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) (voir rubriques 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Posologie

ISENTRESS doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux (ARV) actifs (voir rubriques 4.4 et 5.1).

En raison de la différence des profils pharmacocinétiques, ni les granulés pour suspension buvable ni les comprimés à croquer ne doivent être remplacés par le comprimé à 400 mg ou le comprimé à 600 mg (voir rubrique 5.2). Les granulés pour suspension buvable et les comprimés à croquer n'ont pas été étudiés chez les adultes ou les adolescents (de 12 à 18 ans) infectés par le VIH.

#### *Nouveau-nés, nourrissons et jeunes enfants*

A partir de la naissance, la dose est fonction du poids, comme indiqué dans le tableau 1 et le tableau 2. Les patients peuvent continuer à prendre les granulés pour suspension buvable tant que leur poids est inférieur à 20 kg.

Les patients pesant entre 11 et 20 kg peuvent prendre soit les granulés pour suspension buvable, soit les comprimés à croquer, comme indiqué dans le tableau 1 (voir rubrique 5.2). Se référer aux RCP des comprimés à croquer pour des informations additionnelles sur la posologie.

La sécurité et l'efficacité du raltégravir chez les nouveau-nés prématurés (< 37 semaines de gestation) et de faible poids de naissance (< 2 000 g) n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données disponibles pour cette population et aucune recommandation posologique ne peut être faite.

**Tableau 1**

**Posologie recommandée\* d'ISENTRESS, granulés pour suspension buvable et comprimés à croquer, chez les enfants âgés d'au moins 4 semaines et pesant de 3 à 25 kg**

Poids corporel (kg)	Volume (dose) de suspension à administrer	Nombre de comprimés à croquer
De 3 kg à moins de 4 kg	2,5 mL (25 mg) 2 fois par jour	
De 4 kg à moins de 6 kg	3 mL (30 mg) 2 fois par jour	
De 6 kg à moins de 8 kg	4 mL (40 mg) 2 fois par jour	
De 8 kg à moins de 11 kg	6 mL (60 mg) 2 fois par jour	
De 11 kg à moins de 14 kg <sup>†</sup>	8 mL (80 mg) 2 fois par jour	3 x 25 mg 2 fois par jour
De 14 kg à moins de 20 kg <sup>†</sup>	10 mL (100 mg) 2 fois par jour	1 x 100 mg 2 fois par jour
De 20 kg à moins de 25 kg		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> 2 fois par jour
* La posologie recommandée en fonction du poids pour les comprimés à croquer et la suspension buvable dans 10 mL d'eau est basée sur une dose d'environ 6 mg/kg administrée deux fois par jour (voir rubrique 5.2).		
<sup>†</sup> Pour un poids compris entre 11 et 20 kg, l'une ou l'autre formulation peut être utilisée.		
NB : les comprimés à croquer sont disponibles en comprimés de 25 mg et 100 mg.		
<sup>‡</sup> Le comprimé à croquer de 100 mg peut être divisé en deux doses égales de 50 mg.		
Cependant, il faut éviter autant que possible de casser les comprimés.		

**Tableau 2**

**Posologie recommandée d'ISENTRESS, granulés pour suspension buvable chez les nouveau-nés à terme (de la naissance à l'âge de 4 semaines [28 jours]) \***

**NB :** si la mère a pris de l'ISENTRESS entre 2 et 24 heures avant l'accouchement, la première dose devra être administrée au nourrisson entre 24 et 48 heures après la naissance.

Poids corporel (kg)	Volume (dose) de suspension à administrer
<b>De la naissance à 1 semaine – une dose une fois par jour<sup>†</sup></b>	
De 2 kg à moins de 3 kg	0,4 mL (4 mg) une fois par jour
De 3 kg à moins de 4 kg	0,5 mL (5 mg) une fois par jour
De 4 kg à moins de 5 kg	0,7 mL (7 mg) une fois par jour
<b>De 1 à 4 semaines – une dose deux fois par jour<sup>‡</sup></b>	
De 2 kg à moins de 3 kg	0,8 mL (8 mg) deux fois par jour
De 3 kg à moins de 4 kg	1 mL (10 mg) deux fois par jour
De 4 kg à moins de 5 kg	1,5 mL (15 mg) deux fois par jour
*Il n'y a pas de données disponibles chez les nouveau-nés prématurés. L'utilisation d'ISENTRESS n'est pas recommandée chez les nouveau-nés prématurés.	
<sup>†</sup> Les posologies recommandées sont basées sur une dose d'environ 1,5 mg/kg/dose	
<sup>‡</sup> Les posologies recommandées sont basées sur une dose d'environ 3 mg/kg/dose	

La dose maximale de suspension buvable est de 100 mg deux fois par jour.

Chaque sachet à usage unique contient 100 mg de raltégravir devant être mis en suspension dans 10 mL d'eau pour obtenir une concentration finale de 10 mg par mL (voir rubrique 6.6).

Les rendez-vous médicaux prévus pour les patients doivent être respectés car la posologie d'ISENTRESS doit être ajustée à la croissance de l'enfant.

Autres formulations et dosages disponibles :

ISENTRESS est également disponible sous la forme de comprimé à 400 mg pour une utilisation chez les adultes, les adolescents et les enfants d'un poids minimum de 25 kg et capables d'avaler un comprimé. Le comprimé à croquer peut être utilisé chez les patients pesant au moins 25 kg mais ne

pouvant pas avaler un comprimé. Se référer aux RCP des comprimés à croquer et du comprimé à 400 mg pour des informations additionnelles sur la posologie.

ISENTRESS est également disponible pour les adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg), sous forme de comprimé à 600 mg devant être administré à la posologie de 1 200 mg une fois par jour (2 comprimés de 600 mg) chez les patients naïfs de traitement ou les patients virologiquement contrôlés par un traitement initial d'ISENTRESS 400 mg en deux prises par jour. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du comprimé à 600 mg pour plus d'informations sur la posologie.

#### *Sujets âgés*

Les informations concernant l'utilisation du raltégravir chez le sujet âgé sont limitées (voir rubrique 5.2). ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence dans cette population.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Mode d'administration

Voie orale.

La suspension buvable d'ISENTRESS peut être administrée avec ou sans aliment (voir rubrique 5.2).

Pour plus de détails sur la préparation et l'administration de la suspension, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Données générales

Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux actuels ne guérissent pas l'infection par le VIH et qu'ils n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission du VIH par voie sanguine.

Le raltégravir a une barrière génétique à la résistance relativement basse. Par conséquent, chaque fois que possible, le raltégravir doit être administré avec deux autres agents antirétroviraux actifs afin de réduire le risque d'échec virologique et le développement de résistance (voir rubrique 5.1).

Chez les patients naïfs de traitement, les données issues de l'étude clinique menée avec le raltégravir sont limitées à son utilisation en association avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil).

#### Dépression

Des cas de dépression, incluant des idées et des comportements suicidaires, ont été rapportés particulièrement chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Le raltégravir doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.

### Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. Le raltégravir devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique en cas de traitement par des associations antirétrovirales et doivent être surveillés selon les pratiques habituelles. En cas de manifestation d'une aggravation des problèmes hépatiques chez ces patients, une interruption ou un arrêt du traitement doit être envisagé.

Il y a un risque plus élevé d'évènements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals chez les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique et traités par une association antirétrovirale.

### Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

### Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement appelé *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans le cadre d'une restauration immunitaire. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement.

### Anti-acides

L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Rifampicine

Le raltégravir doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la co-

administration de raltégravir avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.5).

### Myopathie et rhabdomyolyse

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (voir rubrique 4.8).

### Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères

Des réactions cutanées sévères, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, voire fatales ont été rapportées chez des patients prenant raltégravir, en association dans la plupart des cas avec des médicaments susceptibles d'entraîner de telles réactions. Celles-ci incluent des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique. Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées et ont été caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par des dysfonctionnements d'organes, y compris une insuffisance hépatique. Le raltégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès la survenue de signes ou symptômes de réactions cutanées sévères ou de réactions d'hypersensibilité (tels que mais pas exclusivement : éruption cutanée sévère, éruption cutanée avec fièvre, malaise général, fatigue, douleur musculaire ou articulaire, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, hépatite, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, devront être surveillés et un traitement médical approprié devra être initié. Un retard dans l'arrêt du traitement par raltégravir ou d'un des autres agents suspectés après l'apparition d'une éruption cutanée sévère peut mettre en jeu le pronostic vital.

### Réactions cutanées

Des cas d'éruption cutanée ont été plus fréquemment rapportés chez les patients prétraités recevant une association comportant raltégravir et darunavir *versus* les patients recevant le raltégravir sans darunavir ou le darunavir sans raltégravir (voir rubrique 4.8).

### Fructose

Ce médicament contient jusqu'à 0,5 mg de fructose par sachet.  
Le fructose peut abîmer les dents.

### Saccharose

Ce médicament contient jusqu'à 4,7 mg de saccharose par sachet.  
Le saccharose peut être nocif pour les dents.  
Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### Sorbitol

Ce médicament contient jusqu'à 1,5 mg de sorbitol (E 420) par sachet.  
La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études *in vitro* montrent que le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP), qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les UDP- glucuronosyltransférases (UGT) 1A1 et 2B7, ni d'effet inducteur sur le CYP3A4, et qu'il n'inhibe pas le transport médié par la glycoprotéine P. Sur la base de ces données, il n'est pas attendu que le raltégravir modifie la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de la glycoprotéine P.

Sur la base des études *in vitro* et *in vivo*, le raltégravir est principalement métabolisé par glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

Une variabilité inter et intra individuelle importante a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir.

##### Effet du raltégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Dans les études d'interactions, le raltégravir n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'étravirine, du maraviroc, du fumarate de ténofovir disoproxil, des contraceptifs hormonaux, de la méthadone, du midazolam ou du bocéprévir.

Dans certaines études, la co-administration de raltégravir avec le darunavir a entraîné une légère diminution des concentrations plasmatiques du darunavir ; le mécanisme de cet effet est inconnu. Cependant, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne semble pas être cliniquement significatif.

##### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir

Le raltégravir étant principalement métabolisé par l'UGT1A1, le raltégravir doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'UGT1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la co-administration de raltégravir avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4). L'effet d'autres inducteurs enzymatiques puissants (tels que la phénytoïne et le phénobarbital) sur l'UGT1A1 n'est pas connu. Des inducteurs moins puissants (tels que : éfavirenz, névirapine, étravirine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés avec la dose recommandée de raltégravir.

La co-administration de raltégravir avec des médicaments connus pour être des inhibiteurs puissants de l'UGT1A1 (tels que l'atazanavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir. Des inhibiteurs moins puissants de l'UGT1A1 (tels que indinavir, saquinavir) peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, mais dans une moindre mesure, comparé à l'atazanavir. De plus, le fumarate de ténofovir disoproxil peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, cependant, le mécanisme de cet effet est inconnu (voir tableau 3). Dans les études cliniques, une grande partie des patients recevait un traitement de fond optimisé comportant l'atazanavir et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil, deux médicaments entraînant des augmentations de la concentration plasmatique du raltégravir. Le profil de sécurité d'emploi observé chez ces patients recevant l'atazanavir et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil a généralement été comparable au profil de sécurité d'emploi des patients ne recevant pas ces médicaments. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire.

L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant des cations métalliques bivalents peut réduire l'absorption du raltégravir par chélation, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. La prise d'anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium dans les 6 heures avant ou après l'administration de raltégravir a significativement diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante

de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée. L'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium a diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir ; cependant, cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, en cas d'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

La co-administration de raltégravir avec d'autres agents qui augmentent le pH gastrique (tels qu'oméprazole et famotidine) peut augmenter le taux d'absorption du raltégravir et causer une augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir (voir tableau 3). Les profils de sécurité d'emploi dans le sous-groupe des patients en essais de phase III prenant des inhibiteurs de la pompe à proton ou des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> étaient comparables à ceux qui ne prenaient pas ces anti-acides. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire avec la prise d'inhibiteur de la pompe à proton ou d'antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>.

Toutes les études d'interaction ont été conduites chez l'adulte.

**Tableau 3**  
**Interactions : données pharmacocinétiques**

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIRETROVIRAUX</b>		
<i>Inhibiteurs de la protéase (IP)</i>		
<b>Atazanavir/ritonavir</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 41 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 77 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (Inhibition de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>Tipranavir/ritonavir</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 24 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 55 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i>		
<b>Efavirenz</b> (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 36 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 21 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>Etravirine</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 10 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 34 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (Induction de l'UGT1A1)  étravirine ASC ↑ 10 % étravirine C <sub>12 h</sub> ↑ 17 % étravirine C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou l'étravirine.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>		
<b>Fumarate de ténofovir disoproxil</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 49 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 3 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (Mécanisme d'interaction non connu)  ténofovir ASC ↓ 10 % ténofovir C <sub>24 h</sub> ↓ 13 % ténofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le fumarate de ténofovir disoproxil.
<i>Inhibiteurs de CCR5</i>		

<b>Médicaments par classe thérapeutique</b>	<b>Interaction</b> (mécanisme, si connu)	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
<b>Maraviroc</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 37 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 28 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (Mécanisme d'interaction non connu)  maraviroc ASC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12 h</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le maraviroc.
<b>ANTIVIRAUX DU VHC</b>		
<i>Inhibiteurs de protéases (IP) NS3/4A</i>		
<b>Bocéprévir</b> (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↑ 4 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 25 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (Mécanisme d'interaction non connu)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le bocéprévir.
<b>ANTIMICROBIENS</b>		
<i>Actifs sur les mycobactéries</i>		
<b>Rifampicine</b> (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 40 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 61 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (Induction de l'UGT1A1)	La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques de raltégravir. Si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé (voir rubrique 4.4).
<b>SEDATIFS</b>		
<b>Midazolam</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	midazolam ASC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le midazolam.  Ces résultats montrent que le raltégravir n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, et que le raltégravir n'est donc pas supposé modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTI-ACIDES CONTENANT DES CATIONS METALLIQUES</b>		
<b>Anti-acides (hydroxide d'aluminium et de magnésium)</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 49 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 63 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 heures avant le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 51 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 56 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 30 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 57 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 heures avant le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 13 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 50 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 11 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 49 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chélation des cations métalliques)	Les anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium diminuent les concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée.
<b>Anti-acides (carbonate de calcium)</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 55 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↓ 32 % raltégravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chélation des cations métalliques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>AUTRES CATIONS METALLIQUES</b>		
<b>Sels de fer</b>	Attendu : Raltégravir ASC ↓  (chélation des cations métalliques)	L'administration simultanée de sels de fer devrait réduire les concentrations plasmatiques du raltégravir ; prendre les sels de fer à au moins deux heures de distance de l'administration du raltégravir peut permettre de limiter cet effet.
<b>ANTI-H2 ET INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS</b>		
<b>Oméprazole</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 37 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 24 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>Famotidine</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 44 % raltégravir C <sub>12 h</sub> ↑ 6 % raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
<b>CONTRACEPTIFS HORMONAUX</b>		
<b>Ethinylestradiol</b> <b>Norelgestromine</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	éthinylestradiol ASC ↓ 2 % éthinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromine ASC ↑ 14 % norelgestromine C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou les contraceptifs hormonaux (à base d'œstrogène ou de progestérone)
<b>ANALGESIQUES OPIACES</b>		
<b>Méthadone</b> (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	méthadone ASC ↔ méthadone C <sub>max</sub> ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou la méthadone

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du raltégravir granulé pour suspension buvable chez la femme enceinte. Les données chez un grand nombre de femmes enceintes exposées au raltégravir 400 mg deux fois par jour pendant le premier trimestre (plus de 1 000 suivis prospectifs de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte exposée au raltégravir 400 mg deux fois par jour pendant le deuxième et/ou le troisième trimestre (entre 300 et 1 000 suivis prospectifs de grossesse) n'a mis en évidence aucun risque accru de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né.

Les granulé pour suspension buvable de raltégravir doivent être utilisés pendant la grossesse uniquement si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. Voir rubrique 4.2 pour la posologie recommandée.

#### *Registre des grossesses sous antirétroviraux*

Pour suivre les conséquences, chez la mère et le fœtus, d'une administration de raltégravir par inadvertance chez les patientes enceintes, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été mis en place. Les médecins sont encouragés à inscrire les patientes dans ce registre.

En règle générale, lorsqu'il est décidé d'utiliser des agents antirétroviraux chez la femme enceinte pour traiter des infections par le VIH, et ainsi de diminuer le risque de transmission verticale du VIH vers le nouveau-né, les données animales ainsi que l'expérience clinique chez la femme enceinte doivent être prises en compte afin de définir la sécurité d'emploi chez le fœtus.

### Allaitement

Le raltégravir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain et de ce fait des effets sur les nouveau-nés et nourrissons allaités sont probables. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du raltégravir et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3 pour plus de détails).

Un risque pour les nouveau-nés et nourrissons ne peut être exclu.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

### Fertilité

Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité chez des rats et des rates ayant reçu des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition trois fois supérieure à la dose recommandée chez l'homme.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients dont le traitement contient du raltégravir. Les sensations vertigineuses peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Dans des essais cliniques randomisés, raltégravir 400 mg a été administré deux fois par jour en association avec un traitement de fond fixe ou optimisé, à des patients adultes naïfs de traitement

(N = 547) et prétraités (N = 462) jusqu'à 96 semaines. 531 autres patients naïfs de traitement ont reçu 1 200 mg de raltégravir une fois par jour avec de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil jusqu'à 96 semaines. Voir rubrique 5.1.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été des céphalées, des nausées et des douleurs abdominales. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été un syndrome de restauration immunitaire et une éruption cutanée. Dans les essais cliniques, les taux d'interruption du raltégravir en raison de la survenue d'effets indésirables ont été de 5 % ou moins.

Des cas de rhabdomyolyse, un effet indésirable grave, ont été rapportés de façon peu fréquente depuis la commercialisation de raltégravir 400 mg deux fois par jour.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés par les investigateurs comme étant en rapport avec raltégravir (seul ou en association avec d'autres antirétroviraux), ainsi que les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables Raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)</b>
Infections et infestations	Peu fréquent	herpès génital, folliculite, gastro-entérite, herpès simplex, infection à virus herpès, zona, grippe, abcès d'un ganglion lymphatique, molluscum contagiosum, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	anémie, anémie par carence en fer, douleur d'un ganglion lymphatique, lymphadénopathies, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	perte d'appétit
	Peu fréquent	cachexie, diabète sucré, dyslipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperphagie, augmentation de l'appétit, polydipsie, mauvaise répartition des graisses
Affections psychiatriques	Fréquent	rêves anormaux, insomnie, cauchemars, comportement anormal, dépression
	Peu fréquent	troubles mentaux, tentative de suicide, anxiété, état confusionnel, humeur dépressive, dépression majeure, insomnie de milieu de nuit, modifications de l'humeur, crise de panique, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportement suicidaire (en particulier chez les patients avec antécédent de maladie psychiatrique)

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables Raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)</b>
Affections du système nerveux	Fréquent Peu fréquent	sensation vertigineuse, céphalées, hyperactivité psychomotrice amnésie, syndrome du canal carpien, troubles cognitifs, troubles de l'attention, sensation vertigineuse posturale, dysgueusie, hypersomnie, hypoesthésie, léthargie, troubles de la mémoire, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
Affections oculaires	Peu fréquent	altération de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent Peu fréquent	vertige acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	palpitations, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	Peu fréquent	bouffées de chaleur, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	dysphonie, épistaxis, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquent Peu fréquent	distension abdominale, douleur abdominale, diarrhées, flatulence, nausées, vomissements, dyspepsie gastrite, gêne abdominale, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, gêne ano-rectale, constipation, sécheresse buccale, gêne épigastrique, duodénite érosive, éructation, reflux gastro-œsophagien, gingivite, glossite, odynophagie, pancréatite aiguë, ulcère peptique, hémorragie rectale
Affections hépato-biliaires	Peu fréquent	hépatite, stéatose hépatique, hépatite alcoolique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Peu fréquent	rash acné, alopecie, dermatite acnéiforme, peau sèche, érythème, lipoatrophie faciale, hyperhidrose, lipoatrophie, lipodystrophie acquise, lipo-hypertrophie, sueurs nocturnes, prurigo, prurit, prurit généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, lésions cutanées, urticaire, xérodémie, syndrome de Stevens-Johnson, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	arthralgies, arthrite, dorsalgie, douleur du flanc, douleur musculo-squelettique, myalgie, cervicalgie, ostéopénie, douleur aux extrémités, tendinite, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, néphrite, lithiase rénale, nycturie, kystes rénaux, altération de la fonction rénale, néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	dysfonction érectile, gynécomastie, symptômes de la ménopause
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Peu fréquent	asthénie, fatigue, fièvre gêne thoracique, frissons, œdème de la face, augmentation du tissu adipeux, sensation de nervosité, malaise, masse sous-maxillaire, œdème périphérique, douleur



sans raltégravir. Les éruptions cutanées considérées par l'investigateur comme liées au médicament se sont produites à des taux similaires. Les taux d'éruptions cutanées ajustés en fonction de l'exposition (toutes causes confondues) ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patients-années (PA) ; les taux correspondants pour les éruptions cutanées liées au médicament ont été respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

#### *Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C*

Lors des essais cliniques, il y avait 79 patients co-infectés avec une hépatite B, 84 co-infectés avec une hépatite C et 8 patients co-infectés avec des hépatites B et C qui ont été traités avec du raltégravir en association avec d'autres médicaments pour le VIH-1. Généralement, le profil de sécurité d'emploi de raltégravir chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C a été comparable à celui observé chez les patients sans co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C bien que les taux d'anomalies des ASAT/ALAT aient été quelque peu supérieurs dans le sous-groupe de patients co-infectés avec le virus de l'hépatite B et/ou C.

A la semaine 96, des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 29 %, 34 % et 13 % des patients co-infectés traités par raltégravir *versus* 11 %, 10 % et 9 % de tous les autres patients recevant du raltégravir. Chez les patients naïfs de traitement, à la semaine 240, des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 22 %, 44 % et 17 % des patients co-infectés traités par raltégravir *versus* 13 %, 13 % et 5 % de tous les autres patients recevant du raltégravir.

#### Population pédiatrique

##### *Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans*

Le raltégravir a été étudié chez 126 patients prétraités, enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (voir rubriques 5.1 et 5.2). Sur les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir.

Chez ces 96 enfants et adolescents, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a eu des effets indésirables de Grade 3 liés au médicament : hyperactivité psychomotrice, comportement anormal et insomnie ; un patient a eu une éruption cutanée allergique grave de Grade 2 liée au médicament.

Un patient a présenté des anomalies des examens biologiques liées au médicament et considérées comme graves : ASAT Grade 4 et ALAT Grade 3.

##### *Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans*

Le raltégravir a également été étudié chez 26 nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Chez ces 26 nourrissons et jeunes enfants, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a présenté un rash allergique grave de Grade 3 lié au médicament, ayant entraîné l'arrêt du traitement.

##### *Nouveau-nés exposés au VIH-1*

Dans l'étude IMPAACT P1110 (voir rubrique 5.2), les nourrissons éligibles devaient être nés à au moins 37 semaines de gestation et peser au moins 2 kg. Seize (16) nouveau-nés ont reçu 2 doses d'Isentress dans les 2 premières semaines de vie, et 26 nouveau-nés ont reçu une dose quotidienne

pendant 6 semaines ; tous ont été suivis pendant 24 semaines. Il n'y a eu aucun effet indésirable clinique lié au médicament et il y a eu trois effets indésirables biologiques liés au médicament (une neutropénie transitoire de Grade 4 chez un sujet recevant de la zidovudine en prévention de la transmission mère-enfant (PTME), et deux élévations de la bilirubine (l'une de Grade 1 et l'autre de Grade 2) considérées comme non graves et ne nécessitant pas de traitement spécifique).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage de raltégravir.

En cas de surdosage, les mesures habituelles devront être mises en œuvre, c'est-à-dire l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique si nécessaire. Il faut prendre en compte le fait que le raltégravir utilisé en clinique se présente sous forme de sel de potassium. On ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux systémiques, inhibiteurs d'intégrase, Code ATC : J05AJ01.

#### Mécanisme d'action

Le raltégravir est un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase, actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase, une enzyme codée par le VIH nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente, ou intégration, du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte. Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas ne peuvent pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale.

#### Activité antivirale *in vitro*

Dans des cultures de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (le variant H9IIIB du VIH-1), le raltégravir, à des concentrations de  $31 \pm 20$  nM, a inhibé la réplication du VIH-1 de 95 % ( $CI_{95}$ ) par rapport à une culture non traitée infectée par le virus. Par ailleurs, le raltégravir a inhibé la réplication virale dans des cultures de cellules mononucléaires du sang périphérique humain activées par un mitogène, infectées par divers isolats cliniques primaires de VIH-1, incluant des isolats de 5 sous-types non B et des isolats résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase. Dans un essai d'infection sur un seul cycle de réplication, le raltégravir a inhibé l'infection de 23 isolats du VIH représentant 5 sous-types non B et 5 formes recombinantes circulantes, avec des  $CI_{50}$  allant de 5 à 12 nM.

#### Résistance

La plupart des virus isolés, chez les patients en échec sous raltégravir, avaient un haut niveau de résistance au raltégravir résultant de l'émergence de 2 mutations ou plus de l'intégrase. La plupart présentaient une mutation au niveau de l'acide aminé 155 (N155 modifié en H), de l'acide aminé 148 (Q148 modifié en H, K ou R) ou de l'acide aminé 143 (Y143 modifié en H, C, ou R), ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires de l'intégrase (par exemple L74M, E92Q, T97A, E138A/K,

G140A/S, V151I, G163R, S230R). Les mutations diminuent la sensibilité virale au raltégravir et la présence de mutations supplémentaires accroît la diminution de sensibilité au raltégravir. Les facteurs qui réduisent la probabilité de développer une résistance comprennent une charge virale faible à l'inclusion et l'utilisation d'autres agents antirétroviraux actifs. Les mutations à l'origine de la résistance au raltégravir causent également en général une résistance à l'élvitégravir, un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase. Les mutations au niveau de l'acide aminé 143 entraînent une plus grande résistance au raltégravir qu'à l'élvitégravir, tandis que la mutation E92Q provoque une résistance plus importante à l'élvitégravir qu'au raltégravir. Les virus présentant une mutation au niveau de l'acide aminé 148, ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires causant une résistance au raltégravir, peuvent également présenter une résistance cliniquement significative au dolutégravir.

### Expérience clinique

La démonstration de l'efficacité de raltégravir était basée sur l'analyse des données à 96 semaines de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, Protocoles 018 et 019) menées chez des patients adultes prétraités infectés par le VIH-1 et sur l'analyse des données à 240 semaines d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif (STARTMRK, Protocole 021) menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement.

### Efficacité

#### *Patients adultes prétraités*

BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (essais multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo) évaluaient la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale du raltégravir 400 mg deux fois par jour versus placebo, en association à un traitement de fond optimisé (TO), chez des patients infectés par le VIH, âgés de 16 ans ou plus, avec une résistance documentée à au moins 1 médicament de chacune des 3 classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP). Avant la randomisation, les TO ont été déterminés par l'investigateur sur la base des antécédents thérapeutiques du patient ainsi que des résultats des tests de résistance virale génotypique et phénotypique à l'inclusion.

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes recevant raltégravir 400 mg deux fois par jour et le placebo. Les patients ont été préalablement exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 10 ans. Un nombre médian de 4 ARV a été utilisé dans le TO.

#### *Analyse des résultats à 48 semaines et à 96 semaines*

Les résultats durables combinés des essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (semaine 48 et semaine 96) chez les patients traités à la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4**  
**Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96**

Paramètre	48 semaines		96 semaines	
	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (n = 462)	Placebo + TO (n = 237)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)	Placebo + TO (N = 237)
<b>Pourcentage de patients avec ARN-VIH &lt; 400 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	72 (68 ; 76)	37 (31 ; 44)	62 (57 ; 66)	28 (23 ; 34)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	62 (53 ; 69)	17 (9 ; 27)	53 (45 ; 61)	15 (8 ; 25)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	82 (77 ; 86)	49 (41 ; 58)	74 (69 ; 79)	39 (31 ; 47)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	61 (53 ; 69)	21 (13 ; 32)	51 (42 ; 60)	14 (7 ; 24)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	80 (73 ; 85)	44 (33 ; 55)	70 (62 ; 77)	36 (25 ; 48)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	83 (76 ; 89)	51 (39 ; 63)	78 (70 ; 85)	42 (30 ; 55)
Score de sensibilité (GSS) <sup>§</sup>				
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 et plus	84 (77 ; 89)	65 (52 ; 76)	71 (63 ; 78)	56 (43 ; 69)
<b>Pourcentage de patients avec ARN-VIH &lt; 50 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	62 (57 ; 67)	33 (27 ; 39)	57 (52 ; 62)	26 (21 ; 32)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	48 (40 ; 56)	16 (8 ; 26)	47 (39 ; 55)	13 (7 ; 23)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	73 (68 ; 78)	43 (35 ; 52)	70 (64 ; 75)	36 (28 ; 45)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	50 (41 ; 58)	20 (12 ; 31)	50 (41 ; 58)	13 (6 ; 22)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	67 (59 ; 74)	39 (28 ; 50)	65 (57 ; 72)	32 (22 ; 44)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	76 (68 ; 83)	44 (32 ; 56)	71 (62 ; 78)	41 (29 ; 53)
Score de sensibilité (GSS) <sup>§</sup>				
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 et plus	75 (68 ; 82)	59 (46 ; 71)	65 (56 ; 72)	53 (40 ; 66)
<b>Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %), cellules/mm<sup>3</sup></b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	109 (98 ; 121)	45 (32 ; 57)	123 (110 ; 137)	49 (35 ; 63)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	126 (107 ; 144)	36 (17 ; 55)	140 (115 ; 165)	40 (16 ; 65)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	100 (86 ; 115)	49 (33 ; 65)	114 (98 ; 131)	53 (36 ; 70)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	121 (100 ; 142)	33 (18 ; 48)	130 (104 ; 156)	42 (17 ; 67)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	104 (88 ; 119)	47 (28 ; 66)	123 (103 ; 144)	56 (34 ; 79)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm <sup>3</sup>	104 (80 ; 129)	54 (24 ; 84)	117 (90 ; 143)	48 (23 ; 73)
Score de sensibilité (GSS) <sup>§</sup>				
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 et plus	125 (105 ; 144)	76 (48 ; 103)	134 (108 ; 159)	90 (57 ; 123)

<sup>†</sup> Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.  
Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.  
<sup>‡</sup> Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés en pourcentages inférieurs à 400 et à 50 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.  
<sup>§</sup> Le Score de Sensibilité Génotypique (GSS) a été défini par le nombre total d'ARV par voie orale du traitement de fond optimisé (TO) auquel l'isolat viral du patient a montré une sensibilité génotypique sur la base des tests de résistance génotypique. L'utilisation de l'enfuvirtide dans le TO chez les patients naïfs d'enfuvirtide a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.  
De même, l'utilisation du darunavir chez les patients naïfs de darunavir a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.

Le traitement par raltégravir a permis d'obtenir des charges virales ARN VIH plasmatiques < 50 copies/mL chez 61,7 % des patients à la semaine 16, chez 62,1 % des patients à la semaine 48 et chez 57,0 % à la semaine 96 (sorties d'étude = échec). Chez certains patients un rebond viral a été observé entre la semaine 16 et la semaine 96. Les facteurs associés à l'échec comprenaient une charge virale élevée à l'inclusion et un TO ne comprenant pas au moins un agent anti-rétroviral actif puissant.

### *Switch par raltégravir*

Les études SWITCHMRK 1 et 2 (Protocoles 032 et 033) visaient à évaluer des patients infectés par le VIH recevant un traitement efficace (ARN VIH lors de la sélection < 50 copies/mL, schéma thérapeutique stable depuis plus de trois mois) composé de lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg, deux comprimés deux fois par jour, plus au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour poursuivre le traitement par lopinavir (+) ritonavir, 2 comprimés deux fois par jour (n = 174 et n = 178 respectivement) ou remplacer le lopinavir (+) ritonavir par le raltégravir 400 mg deux fois par jour (n = 174 et n = 176 respectivement). Les patients ayant des antécédents d'échec virologique n'ont pas été exclus et le nombre de traitements antirétroviraux antérieurs n'était pas limité.

Ces études ont été interrompues après l'analyse primaire d'efficacité à 24 semaines car la non-infériorité du raltégravir versus lopinavir (+) ritonavir n'a pas été démontrée. Dans ces deux études, à la semaine 24, une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL a été maintenue chez 84,4 % des patients du groupe raltégravir *versus* 90,6 % du groupe lopinavir (+) ritonavir (sortie d'étude = échec). Pour ce qui est du besoin d'administrer le raltégravir avec deux autres agents antirétroviraux actifs, voir la rubrique 4.4.

### *Patients adultes naïfs de traitement*

L'étude STARTMRK (étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif) évaluait la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale de raltégravir 400 mg deux fois par jour *versus* éfavirenz 600 mg au coucher, en association avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement ayant une charge virale supérieure à 5 000 copies/mL. La randomisation a été stratifiée en fonction de la charge virale ARN VIH lors de la sélection ( $\leq 50\ 000$  copies/mL et  $> 50\ 000$  copies/mL) et du statut VHB ou VHC (positif ou négatif).

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe raltégravir 400 mg deux fois par jour et le groupe éfavirenz 600 mg au coucher.

### *Analyse des résultats à 48 semaines et à 240 semaines*

Concernant le critère primaire d'efficacité, le pourcentage de patients ayant obtenu une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL à la semaine 48 a été de 241/280 (86,1 %) dans le groupe traité par raltégravir et de 230/281 (81,9 %) dans le groupe traité par l'éfavirenz. La différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 4,2 %, avec un IC à 95 % de (-1,9 ; 10,3), ce qui démontre que le raltégravir est non-inférieur à l'éfavirenz (valeur de *p* pour la non-infériorité < 0,001). A la semaine 240, la différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 9,5 %, avec un IC à 95 % de (1,7 ; 17,3). Le tableau 5 présente les résultats (semaine 48 et semaine 240) chez les patients de l'étude STARTMRK recevant la dose recommandée de raltégravir de 400 mg deux fois par jour.

**Tableau 5**  
**Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 240**

Etude STARTMRK	48 semaines		240 semaines	
	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)
<b>Pourcentage de patients ayant un ARN VIH &lt; 50 copies/mL (IC à 95 %)</b>				
Tous les patients <sup>†</sup>	86 (81 ; 90)	82 (77 ; 86)	71 (65 ; 76)	61 (55 ; 67)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN VIH > 100 000 copies/mL	91 (85 ; 95)	89 (83 ; 94)	70 (62 ; 77)	65 (56 ; 72)
ARN VIH ≤ 100 000 copies/mL	93 (86 ; 97)	89 (82 ; 94)	72 (64 ; 80)	58 (49 ; 66)
Taux de CD4				
≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	84 (64 ; 95)	86 (67 ; 96)	58 (37 ; 77)	77 (58 ; 90)
> 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	89 (81 ; 95)	86 (77 ; 92)	67 (57 ; 76)	60 (50 ; 69)
> 200 cellules/mm <sup>3</sup>	94 (89 ; 98)	92 (87 ; 96)	76 (68 ; 82)	60 (51 ; 68)
Sous-type viral				
Clade B	90 (85 ; 94)	89 (83 ; 93)	71 (65 ; 77)	59 (52 ; 65)
Non clade B	96 (87 ; 100)	91 (78 ; 97)	68 (54 ; 79)	70 (54 ; 82)
<b>Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %) ; cellules/mm<sup>3</sup></b>				
Tous les patients <sup>‡</sup>	189 (174 ; 204)	163 (148 ; 178)	374 (345 ; 403)	312 (284 ; 339)
Caractéristiques à l'inclusion <sup>‡</sup>				
ARN VIH > 100 000 copies/mL	196 (174 ; 219)	192 (169 ; 214)	392 (350 ; 435)	329 (293 ; 364)
ARN VIH ≤ 100 000 copies/mL	180 (160 ; 200)	134 (115 ; 153)	350 (312 ; 388)	294 (251 ; 337)
Taux de CD4				
≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	170 (122 ; 218)	152 (123 ; 180)	304 (209 ; 399)	314 (242 ; 386)
> 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	193 (169 ; 217)	175 (151 ; 198)	413 (360 ; 465)	306 (264 ; 348)
> 200 cellules/mm <sup>3</sup>	190 (168 ; 212)	157 (134 ; 181)	358 (321 ; 395)	316 (272 ; 359)
Sous-type viral				
Clade B	187 (170 ; 204)	164 (147 ; 181)	380 (346 ; 414)	303 (272 ; 333)
Non clade B	189 (153 ; 225)	156 (121 ; 190)	332 (275 ; 388)	329 (260 ; 398)

<sup>†</sup> Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.

Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.

<sup>‡</sup> Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés pour les pourcentages inférieurs à 50 et à 400 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

Notes : Les analyses sont basées sur toutes les données disponibles.

Le raltégravir et l'éfavirenz ont été administrés avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

### Population pédiatrique

#### Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans

IMPAACT P1066 est une étude multicentrique de phase I/II en ouvert pour évaluer le profil pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du raltégravir chez les enfants infectés par le VIH. 126 enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à 18 ans ont été inclus dans cette étude. Les patients étaient stratifiés par âge, incluant les adolescents en premier, puis successivement les enfants plus jeunes. Les patients recevaient soit la formulation en comprimé à 400 mg (patients âgés de 6 à 18 ans), soit la formulation en comprimés à croquer (patients âgés de 2 à moins de 12 ans). Le raltégravir était administré avec un traitement de fond optimisé.

La phase initiale de recherche de dose incluait une évaluation pharmacocinétique intensive. La sélection de la dose était basée sur l'obtention d'une exposition plasmatique et d'une concentration résiduelle de raltégravir comparables à celles observées chez l'adulte, ainsi que d'une sécurité d'emploi acceptable à court terme. Après sélection de la dose, d'autres patients ont été inclus pour évaluer la sécurité d'emploi à long terme, la tolérance et l'efficacité. Parmi les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir (voir rubrique 4.2).

**Tableau 6**  
**Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude**  
**IMPAACT P1066 (patients âgés de 2 à 18 ans)**

Paramètre	Population avec la dose finale	
	n = 96	
<b>Données démographiques</b>		
Age (années), médiane [intervalle]	13 [2 – 18]	
Sexe masculin	49 %	
Origine ethnique		
Caucasien	34 %	
Noir	59 %	
<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>		
ARN VIH-1 plasmatique (log <sub>10</sub> copies/mL), moyenne [intervalle]	4,3 [2,7 - 6]	
nombre de cellules CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> ), médiane [intervalle]	481 [0 – 2 361]	
pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	23,3 % [0 – 44]	
ARN VIH-1 > 100 000 copies/mL	8 %	
VIH CDC catégorie B ou C	59 %	
<b>Utilisation antérieure d'ARV par classe</b>		
INNTI	78 %	
IP	83 %	
<b>Réponse</b>	<b>Semaine 24</b>	<b>Semaine 48</b>
Diminution $\geq 1$ log <sub>10</sub> de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou < 400 copies/mL	72 %	79 %
ARN VIH < 50 copies/mL	54 %	57 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	119 cellules/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 cellules/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

*Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans*

L'étude IMPAACT P1066 incluait également des nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans précédemment traités par un antirétroviral, en prophylaxie pour la prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant (PTME) et/ou en association avec d'autres traitements antirétroviraux pour la prise en charge d'une infection par le VIH. Le raltégravir était administré sous forme de granulés pour suspension buvable, sans tenir compte de la prise d'aliments, associé à un traitement de fond optimisé incluant du lopinavir avec du ritonavir chez deux tiers des patients.

**Tableau 7**  
**Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude**  
**IMPACT P1066 (patients âgés de 4 semaines à moins de 2 ans)**

Paramètre	n = 26	
<b>Données démographiques</b>		
Age (semaines), médiane [intervalle]	28 [4 – 100]	
Sexe masculin	65 %	
Origine ethnique		
Caucasien	8 %	
Noir	85 %	
<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>		
ARN VIH-1 plasmatique (log <sub>10</sub> copies/mL), moyenne [intervalle]	5,7 [3,1 - 7]	
nombre de cellules CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> ), médiane [intervalle]	1 400 [31 – 3 648]	
pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
ARN VIH-1 > 100 000 copies/mL	69 %	
VIH CDC catégorie B ou C	23 %	
<b>Utilisation antérieure d'ARV par classe</b>		
INNTI	73 %	
INTI	46 %	
IP	19 %	
<b>Réponse</b>	<b>Semaine 24</b>	<b>Semaine 48</b>
Diminution ≥ 1 log <sub>10</sub> de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou < 400 copies/mL	91 %	85 %
ARN VIH < 50 copies/mL	43 %	53 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	500 cellules/mm <sup>3</sup> (7,5 %)	492 cellules/mm <sup>3</sup> (7,8 %)
<b>Echec virologique</b>	<b>Semaine 24</b>	<b>Semaine 48</b>
Non répondeur	0	0
Rebond virologique	0	4
Nombre de génotype disponible*	0	2

\* Un patient a eu une mutation à la position 155

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Il a été démontré chez les volontaires sains ayant reçu des doses uniques de raltégravir par voie orale à jeun, que le raltégravir est rapidement absorbé avec un t<sub>max</sub> d'environ 3 heures après administration. L'ASC et la C<sub>max</sub> du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1 600 mg. La C<sub>12h</sub> du raltégravir augmente proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 800 mg et elle augmente légèrement moins que proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1 600 mg. La proportionnalité par rapport aux doses administrées n'a pas été établie chez les patients.

En cas d'administration deux fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint rapidement dans un délai d'environ 2 jours. On note peu ou pas d'accumulation au niveau de l'ASC et de la C<sub>max</sub> et une légère accumulation au niveau de la C<sub>12h</sub>. La biodisponibilité absolue du raltégravir n'a pas été établie.

Le raltégravir peut être administré avec ou sans nourriture. Dans les études pivots de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients infectés par le VIH, le raltégravir a été administré sans tenir compte de l'alimentation. L'administration de doses multiples de raltégravir après un repas modérément riche en graisses n'a pas eu d'incidence cliniquement significative sur l'ASC du raltégravir (augmentation de 13 % par rapport à l'administration à jeun). La C<sub>12h</sub> a augmenté de 66 % et la C<sub>max</sub> de 5 % après un repas modérément riche en graisses comparé à l'administration à jeun. L'administration du raltégravir après un repas riche en graisses a multiplié approximativement l'ASC et la C<sub>max</sub> d'un facteur 2 et la C<sub>12h</sub> d'un facteur 4,1. L'administration du raltégravir après un repas pauvre en graisses a diminué

l'ASC et la  $C_{\max}$  respectivement de 46 % et de 52 % ; la  $C_{12h}$  est restée globalement inchangée. L'administration avec la nourriture semble accroître la variabilité pharmacocinétique par rapport à l'administration à jeun.

Globalement, une variabilité considérable a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Dans les études BENCHMRK 1 et 2, le coefficient de variation (CV) de la variabilité inter-individuelle de la  $C_{12h}$  observée était de 212 % et le CV de la variabilité intra-individuelle de la  $C_{12h}$  observée était de 122 %. Les sources de variabilité peuvent inclure des différences d'administration au regard de la nourriture et de l'utilisation concomitante de médicaments.

### Distribution

Le raltégravir est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 83 % sur l'intervalle de concentrations de 2 à 10  $\mu\text{M}$ .

Le raltégravir traverse facilement la barrière placentaire chez le rat, mais ne pénètre pas de manière notable dans le cerveau.

Dans deux études chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu 400 mg de raltégravir deux fois par jour, le raltégravir a été décelé facilement dans le liquide céphalorachidien. Dans la première étude (n = 18), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 5,8 % (écart de 1 à 53,5 %) de la concentration plasmatique correspondante. Dans la seconde étude (n = 16), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 3 % (écart de 1 à 61 %) de la concentration plasmatique correspondante. Ces proportions médianes étaient environ 3 à 6 fois inférieures à celles de la fraction non liée de raltégravir dans le plasma.

### Biotransformation et excrétion

La demi-vie apparente d'élimination terminale du raltégravir est d'environ 9h, avec une demi-vie de phase  $\alpha$  plus courte (environ 1h) représentant la majeure partie de l'ASC. Après administration d'une dose orale de raltégravir radiomarqué, environ 51 % et 32 % de la dose sont éliminés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Dans les fèces, seul le raltégravir a été retrouvé, dont la majeure partie proviendrait de l'hydrolyse du glucuronide du raltégravir sécrété dans la bile tel qu'observé dans les études précliniques. Deux composants, à savoir le raltégravir et le glucuronide du raltégravir, ont été détectés dans l'urine, représentant environ respectivement 9 % et 23 % de la dose. La principale entité circulante a été le raltégravir, qui a représenté environ 70 % de la radioactivité totale ; la radioactivité plasmatique restante a été représentée par le glucuronide du raltégravir. Des études utilisant des inhibiteurs chimiques sélectifs d'une isoforme et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) exprimées par l'ADNc montrent que l'UGT1A1 est la principale enzyme responsable de la formation du glucuronide du raltégravir. Les données indiquent donc que le principal mécanisme de clairance du raltégravir chez l'homme est une glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

#### *Polymorphisme de l'UGT1A1*

Dans une étude comparant 30 sujets de génotype \*28/\*28 à 27 sujets de génotype sauvage, le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des ASC a été de 1,41 (0,96 ; 2,09) et le rapport des moyennes géométriques de la  $C_{12h}$  a été de 1,91 (1,43 ; 2,55). Des adaptations posologiques ne sont pas considérées nécessaires chez les sujets ayant une activité UGT1A1 réduite due à un polymorphisme génétique.

## Populations particulières

### Population pédiatrique

Dans une étude de comparaison de formulation, chez des adultes volontaires sains, la biodisponibilité orale du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable a été supérieure en comparaison à celle du comprimé à 400 mg. Dans cette étude, l'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses a conduit en moyenne à une diminution de 6 % de l'ASC, à une diminution de la  $C_{max}$  de 62 %, et une augmentation de 188 % de la  $C_{12h}$  comparé à l'administration à jeun. L'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses n'influence pas la pharmacocinétique du raltégravir d'une façon cliniquement significative et le comprimé à croquer peut être administré sans tenir compte de l'alimentation. L'effet de la nourriture sur les granulés pour suspension buvable n'a pas été étudié.

Le tableau 8 montre les paramètres pharmacocinétiques du comprimé à 400 mg, du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable en fonction du poids corporel.

**Tableau 8**  
**Paramètres pharmacocinétiques du raltégravir lors de l'étude IMPAACT P1066 après administration des posologies de la rubrique 4.2**

Poids corporel	Formulation	Posologie	N*	Moyenne géométrique (%CV†) ASC 0-12h ( $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ )	Moyenne géométrique (%CV†) $C_{12h}$ (nM)
$\geq 25$ kg	Comprimé pelliculé	400 mg deux fois/j	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
$\geq 25$ kg	Comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids, voir les tableaux sur la posologie du comprimé à croquer	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
De 11 kg à moins de 25 kg	Comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids, voir les tableaux sur la posologie du comprimé à croquer	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
De 3 kg à moins de 20 kg	Suspension buvable	Posologie en fonction du poids, voir le tableau 1. sur la posologie	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Nombre de patients avec des données de pharmacocinétique intensive à la dose finale recommandée.  
†Coefficient géométrique de variation

### Nouveau-nés exposés au VIH-1

L'étude IMPAACT P1110 est une étude clinique de phase I évaluant la sécurité et la pharmacocinétique des granulés pour suspension buvable de raltégravir avec des soins standards liés à la PTME chez des nouveau-nés à terme, exposés au VIH-1. La cohorte 1 (N = 16, 10 exposés au raltégravir in utero et 6 non exposés) a reçu 2 doses uniques de granulés pour suspension buvable de raltégravir (dans les 48 heures et 7 à 10 jours après la naissance) ; la cohorte 2 (N = 26, aucun exposé au raltégravir in utero) a reçu des granulés pour suspension buvable de raltégravir pendant 6 semaines : 1,5 mg/kg une fois par jour débutant dans les 48 heures après la naissance pendant la semaine 1 ; 3 mg/kg deux fois par jour pendant les semaines 2 à 4 ; et 6 mg/kg deux fois par jour pendant les semaines 5 et 6).

Le tableau 9 montre les paramètres pharmacocinétiques des nouveau-nés de la cohorte 2 à la naissance et à l'âge de 2 semaines. L'élimination du raltégravir *in vivo* chez l'homme se fait principalement par voie de glucuronidation médiée par l'UGT1A1. L'activité catalytique de l'UGT1A1 est négligeable à la naissance et sa maturation intervient après la naissance. La dose recommandée pour les nouveau-nés âgés de moins de 4 semaines prend en considération l'augmentation rapide de l'activité de l'UGT1A1 et la clairance du médicament de la naissance à l'âge de 4 semaines.

**Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques du raltégravir lors de l'étude IMPAACT P1110 avec des posologies de granulés pour suspension buvable basées sur l'âge et le poids**

Age (heures/jours) au moment du test PK	Posologie (voir tableau 2)	N*	Moyenne géométrique (% CV†) ASC (mg*h/L)	Moyenne géométrique (% CV†) C <sub>min</sub> (ng/mL)
Naissance – 48 heures	1,5 mg/kg une fois par jour	25	38,2 (38,4 %)‡	947,9 (64,2 %)‡
15 à 18 jours	3,0 mg/kg deux fois par jour	23	14,3 (43,3 %)§	558 (83,7 %)§

\* Nombre de patients ayant des résultats pharmacocinétiques (PK) supérieurs à la dose finale recommandée.  
† Coefficient géométrique de variation  
‡ ASC<sub>0-24 h</sub> (N = 24) ; C<sub>24 h</sub>  
§ ASC<sub>0-12 h</sub> ; C<sub>12 h</sub>

### *Sujets âgés*

Chez les sujets sains et les patients infectés par le VIH-1, il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir sur l'étendue des âges étudiés (19 à 84 ans, dont quelques-uns âgés de plus de 65 ans).

### *Sexe, origine ethnique et IMC*

Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante liée au sexe, à l'origine ethnique ou à l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'adulte.

### *Insuffisance rénale*

La clairance rénale du médicament inchangé est une voie mineure d'élimination. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance rénale sévère et les sujets sains (voir rubrique 4.2). Etant donné que l'on ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable, il conviendra d'éviter l'administration avant une séance de dialyse.

### *Insuffisance hépatique*

Le raltégravir est éliminé principalement par glucuronidation dans le foie. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudié (voir rubriques 4.2 et 4.4).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des études précliniques de toxicologie incluant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur le développement et de toxicité juvénile ont été conduites avec le raltégravir, chez les souris, les rats, les chiens et les lapins. Des effets à des niveaux d'exposition dépassant suffisamment les niveaux d'exposition clinique n'ont pas révélé de risques particuliers chez l'homme.

### Potentiel mutagène

Aucun potentiel mutagène ou génotoxique n'a été observé dans les tests de mutagenèse microbienne *in vitro* (Ames), les tests d'éluion alcaline *in vitro* à la recherche d'une cassure de l'ADN et les tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*.

### Potentiel cancérogène

Une étude de cancérogénèse sur le raltégravir conduite chez la souris n'a montré aucun potentiel cancérogène. Aux plus fortes doses, 400 mg/kg/jour pour les femelles et 250 mg/kg/jour pour les mâles, l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Chez le rat, des tumeurs (carcinome à cellules squameuses) du nez/rhino-pharynx ont été observées à des doses de 300 et 600 mg/kg/jour chez les femelles et 300 mg/kg/jour chez les mâles. Cette néoplasie a pu être provoquée par le dépôt local et/ou l'aspiration du médicament par la muqueuse du nez/rhino-pharynx lors de l'administration orale par gavage, entraînant une irritation et

une inflammation chroniques ; il est probable que cet effet soit peu pertinent par rapport à l'utilisation clinique habituelle. A la dose sans effet toxique (NOAEL : *No Observable Adverse Effect Level*) l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Les études standards de génotoxicité pour évaluer les effets mutagènes et clastogènes ont été négatives.

### Toxicité pour le développement

Aucun effet tératogène n'a été observé avec le raltégravir au cours des études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin. Une légère augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires, une variante du processus normal de développement, a été observée chez les fœtus de rates exposées au raltégravir à environ 4,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC<sub>0-24 h</sub>. Aucun effet sur le développement n'a été observé à 3,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC<sub>0-24 h</sub>. Des résultats similaires n'ont pas été observés chez les lapins.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

- Hyprolose
- Sucralose
- Mannitol (E 421)
- Glycyrrhizate d'ammonium
- Sorbitol (E 420)
- Fructose
- Arôme banane
- Saccharose
- Crospovidone, Type A
- Stéarate de magnésium
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Hydroxyde d'ammonium
- Triglycérides à chaîne moyenne
- Acide oléique
- Cellulose microcristalline
- Carmellose sodique

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans avant ouverture du sachet.

Après reconstitution : le médicament doit être conservé maximum 30 minutes à une température ne dépassant pas 30 °C.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Pour les conditions de conservation après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Sachets en PET/aluminium/PEBDL

Une boîte contient 60 sachets, deux seringues doseuses pour administration orale de 1 mL, deux de 3 mL et deux de 10 mL et 2 gobelets mélangeurs.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Chaque sachet à usage unique contient 100 mg de raltégravir devant être mis en suspension dans 10 mL d'eau pour obtenir une concentration finale de 10 mg par mL.

Après administration du volume requis, la suspension restant dans le gobelet mélangeur ne peut être réutilisée et doit être jetée.

Les parents et/ou les soignants doivent être informés qu'ils doivent lire le livret d'instructions d'utilisation avant de préparer et administrer ISENTRESS granulés pour suspension buvable aux patients pédiatriques.

La dose doit être administrée par voie orale dans les 30 minutes après la mise en suspension.

Toutes les informations détaillées relatives à la préparation et l'administration de la suspension sont disponibles dans le livret d'instructions d'utilisation inclus dans la boîte.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/436/005

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 décembre 2007

Date de dernier renouvellement : 14 mai 2014

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments,
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Boîte de comprimés pelliculés à 400 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 400 mg, comprimés pelliculés  
raltégravir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 400 mg de raltégravir (sous forme potassique).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple : 180 comprimés pelliculés (3 flacons de 60)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Ne pas remplacer par d'autres dosages ou d'autres formulations d'Isentress sans en parler d'abord à votre médecin, pharmacien ou infirmier\ère.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/436/001  
EU/1/07/436/002 180 comprimés pelliculés (3 flacons de 60)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ISENTRESS 400 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Flacon pour ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 400 mg, comprimés pelliculés  
raltégravir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 400 mg de raltégravir (sous forme potassique).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Ne pas remplacer par d'autres dosages ou d'autres formulations d'Isentress sans en parler d'abord à votre médecin, pharmacien ou infirmier\ère.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MSD

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Boîte de comprimés pelliculés à 600 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 600 mg, comprimés pelliculés  
raltégravir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 600 mg de raltégravir (sous forme potassique).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple : 180 comprimés pelliculés (3 flacons de 60)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Deux comprimés une fois par jour

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Ne pas remplacer par d'autres dosages ou d'autres formulations d'Isentress sans en parler d'abord à votre médecin, pharmacien ou infirmier\ère.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/436/006  
EU/1/07/436/007 180 comprimés pelliculés (3 flacons de 60)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ISENTRESS 600 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Flacon pour ISENTRESS 600 mg comprimés pelliculés**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 600 mg, comprimés pelliculés  
raltégravir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 600 mg de raltégravir (sous forme potassique).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Deux comprimés une fois par jour

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Ne pas remplacer par d'autres dosages ou d'autres formulations d'Isentress sans en parler d'abord à votre médecin, pharmacien ou infirmier\ère.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MSD

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Boîte de comprimés à croquer à 100 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 100 mg, comprimés à croquer  
raltégravir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVES(S)**

Chaque comprimé contient 100 mg de raltégravir (sous forme potassique).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du fructose, du sorbitol, du saccharose et de l'aspartam. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés à croquer

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Ne pas remplacer par d'autres dosages ou d'autres formulations d'Isentress sans en parler d'abord à votre médecin, pharmacien ou infirmier\ère.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/436/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ISENTRESS 100 mg, comprimés à croquer

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ISENTRESS 100 mg - étiquette flacon**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 100 mg, comprimés à croquer  
raltégravir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 100 mg de raltégravir (sous forme potassique).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du fructose, de l'E 420, du saccharose et de l'E 951. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés à croquer

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Ne pas remplacer par d'autres dosages ou d'autres formulations d'Isentress sans en parler d'abord à votre médecin, pharmacien ou infirmier\ère.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MSD

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/436/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Boîte de comprimés à croquer à 25 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 25 mg, comprimés à croquer  
raltégravir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 25 mg de raltégravir (sous forme potassique).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du fructose, du sorbitol, du saccharose et de l'aspartam. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés à croquer

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Ne pas remplacer par d'autres dosages ou d'autres formulations d'Isentress sans en parler d'abord à votre médecin, pharmacien ou infirmier\ère.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/436/003

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ISENTRESS 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ISENTRESS 25 mg - étiquette flacon**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 25 mg, comprimés à croquer  
raltégravir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 25 mg de raltégravir (sous forme potassique).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du fructose, de l'E 420, du saccharose et de l'E 951. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés à croquer

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Ne pas remplacer par d'autres dosages ou d'autres formulations d'Isentress sans en parler d'abord à votre médecin, pharmacien ou infirmier\ère.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MSD

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/436/003

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****Boîte d'ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable  
raltégravir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque sachet contient 100 mg de raltégravir (sous forme potassique). Après reconstitution, la suspension buvable a une concentration de 10 mg par mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du fructose, du sorbitol et du saccharose. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 sachets, deux seringues doseuses pour administration orale de 1 mL, deux de 3 mL et deux de 10 mL et deux gobelets mélangeurs.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice et le livret avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DU MEDICAMENT**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Ne pas remplacer par d'autres dosages ou d'autres formulations d'Isentress sans en parler d'abord à votre médecin, pharmacien ou infirmier\ère.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/436/005

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Sachet d'ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable – sachet aluminium**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ISENTRESS 100 mg, granulés  
raltégravir  
Voie orale

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MSD

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## **Notice : information de l'utilisateur**

### **Isentress 400 mg, comprimés pelliculés** raltégravir

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

**Si vous êtes le parent d'un enfant prenant Isentress, veuillez lire attentivement cette notice avec votre enfant.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été prescrit personnellement ou pour votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice :**

1. Qu'est-ce qu'Isentress et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Isentress
3. Comment prendre Isentress
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Isentress
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Isentress et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce qu'Isentress**

Isentress contient comme substance active le raltégravir. Isentress est un médicament antiviral qui agit contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). C'est ce virus qui est à l'origine du Syndrome d'Immuno Déficience Acquise (SIDA).

##### **Comment Isentress agit-il**

Le virus fabrique une enzyme appelée intégrase du VIH. Cette enzyme aide le virus à se multiplier dans les cellules de votre corps. Isentress empêche cette enzyme de fonctionner. En association avec d'autres médicaments, Isentress peut réduire la quantité de VIH dans votre sang (appelée « charge virale ») et augmenter le nombre de cellules CD4 (une sorte de globules blancs qui jouent un rôle important pour préserver le système immunitaire et aider à combattre l'infection). La diminution de la quantité de VIH dans le sang peut améliorer le fonctionnement de votre système immunitaire. Cela signifie que votre organisme pourra mieux combattre les infections.

##### **Dans quel cas Isentress doit-il être utilisé**

Isentress est utilisé dans le traitement des patients qui sont infectés par le VIH. Votre médecin vous a prescrit Isentress afin de contrôler votre infection par le VIH.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Isentress**

##### **Ne prenez jamais Isentress**

- Si vous êtes allergique au raltégravir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Isentress. Vous devez savoir qu'Isentress ne guérit pas l'infection par le VIH. Ceci veut dire que des infections et autres maladies associées à l'infection par le VIH peuvent continuer à survenir. Vous devez rester sous la surveillance régulière de votre médecin pendant la prise de ce médicament.

### Problèmes de santé mentale

Informez votre médecin si vous avez un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Des cas de dépression, incluant des pensées et des comportements suicidaires, ont été rapportés chez certains patients prenant ce médicament, en particulier chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.

### Problèmes osseux

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une importante diminution de l'activité du système immunitaire, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque, parmi d'autres, de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

### Problèmes de foie

Veuillez informer votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous avez déjà eu des problèmes de foie, y compris hépatite B ou C. Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin évaluera la gravité de votre maladie hépatique.

### Infections

Si vous remarquez des symptômes d'infection tels que fièvre et/ou sensation de mal être, veuillez en informer immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires des infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant alors à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être auparavant présentes sans symptôme évident.

En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

### Problèmes musculaires

Contactez immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous ressentez une douleur musculaire, une sensibilité ou une faiblesse musculaire inexplicables, au cours du traitement par ce médicament.

### Problèmes de peau

Contactez rapidement votre médecin si vous développez une éruption cutanée. Des cas de réactions cutanées et de réactions allergiques, sévères, et mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés chez quelques patients prenant ce médicament.

### **Autres médicaments et Isentress**

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, obtenu avec ou sans ordonnance.

Isentress peut interagir avec d'autres médicaments.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre :

- des anti-acides (un agent qui contrebalance ou neutralise l'acidité de l'estomac pour soulager une indigestion et des brûlures d'estomac). Il n'est pas recommandé de prendre Isentress avec certains anti-acides (ceux contenant de l'aluminium et/ou du magnésium). Demandez à votre médecin quels autres anti-acides vous pouvez prendre,
- des sels de fer (pour traiter et prévenir la carence en fer ou l'anémie). Vous devez attendre au moins deux heures entre la prise de sels de fer et la prise d'Isentress car ces médicaments peuvent réduire l'efficacité d'Isentress,
- de la rifampicine (un médicament utilisé dans le traitement de certaines infections comme la tuberculose), car cela peut diminuer vos taux d'Isentress. Votre médecin peut envisager une augmentation de votre dose d'Isentress si vous prenez de la rifampicine.

### **Isentress avec des aliments et boissons**

Voir rubrique 3.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.
- Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez en discuter avec votre médecin dès que possible.

Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre tout médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

N'utilisez pas de machines, ne conduisez pas et ne faites pas de vélo si vous ressentez un malaise après la prise de ce médicament.

### **Isentress contient du lactose**

Ce médicament contient du lactose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### **Isentress contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Isentress**

Prenez toujours ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute. Isentress doit être utilisé en association avec d'autres médicaments destinés à traiter l'infection par le VIH.

### **Combien d'Isentress faut-il prendre**

#### **Adultes**

La dose recommandée est de 1 comprimé (400 mg) à prendre par voie orale (par la bouche), deux fois par jour.

### **Utilisation chez les enfants et les adolescents :**

La dose recommandée d'Isentress est de 400 mg à prendre par voie orale (par la bouche), deux fois par jour pour les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg.

Ne croquez pas, n'écrasez pas ou ne coupez pas les comprimés car cela peut modifier la quantité de médicament dans votre corps. Ce médicament peut être pris avec ou sans aliment ou boisson.

Isentress est également disponible sous la forme de comprimé à 600 mg, comprimé à croquer et granulés pour suspension buvable

Ne remplacez pas le comprimé à 400 mg, par le comprimé à 600 mg, par le comprimé à croquer ou par les granulés pour suspension buvable, sans en parler d'abord avec votre médecin, pharmacien ou infirmier/ière.

### **Si vous avez pris plus d'Isentress que vous n'auriez dû**

Ne prenez pas plus de comprimés que le médecin ne vous a prescrits. Si vous avez pris plus de comprimés que prescrit, contactez votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Isentress**

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte.
- Cependant, si vous vous en rendez compte au moment de la dose suivante, ne prenez pas la dose manquante et reprenez votre rythme habituel.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Isentress**

Il est important de prendre Isentress exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne modifiez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord avec votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ne l'arrêtez pas car :

- Il est très important de prendre tous vos médicaments anti-VIH comme ils vous ont été prescrits et aux bons moments de la journée. Ceci peut permettre à vos médicaments d'agir mieux et de limiter le risque que vos médicaments ne soient plus capables de combattre le VIH (« résistance médicamenteuse »).
- Avant de terminer votre flacon d'Isentress, allez en chercher auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Il est en effet très important que vous ne soyez pas sans traitement, ne serait-ce que pour une courte période. Pendant une courte période sans traitement la quantité de virus dans votre sang peut augmenter. Ceci peut se traduire par le développement de résistances à Isentress et le virus deviendra plus difficile à traiter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients.

**Effets indésirables graves** - Ceux-ci sont peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

**Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :**

- infections à herpès dont le zona
- anémie, dont anémie liée à une carence en fer
- signes et symptômes d'infection ou d'inflammation
- troubles mentaux
- idée ou tentative de suicide
- inflammation de l'estomac
- inflammation du foie
- insuffisance hépatique

- éruption cutanée allergique
- certains types de problèmes rénaux
- ingestion de médicament en quantité plus importante que celle recommandée

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- perte d'appétit
- troubles du sommeil, rêves anormaux, cauchemars, comportement anormal, sentiments de profonde tristesse et de dévalorisation
- sensation de malaise, maux de tête
- sensations de vertiges
- ballonnement, douleur abdominale, diarrhée, flatulence, nausées, vomissement, indigestion, éructation
- certaines formes d'éruption cutanée (plus fréquentes en cas d'association avec le darunavir)
- fatigue, fatigue inhabituelle ou faiblesse, fièvre
- augmentation du taux sanguin des enzymes hépatiques, globules blancs anormaux, augmentation des taux lipidiques sanguins, augmentation des taux d'enzymes salivaires ou pancréatiques.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- infection des follicules pileux, grippe, infection de la peau liée à un virus, vomissements ou diarrhées dues à un agent infectieux, infection des voies respiratoires hautes, abcès d'un ganglion lymphatique
- verrues
- ganglions lymphatiques douloureux, faible taux des globules blancs qui combattent les infections, ganglions gonflés dans le cou, les aisselles et l'aîne
- réactions allergiques
- augmentation de l'appétit, diabète, augmentation des taux de cholestérol et de lipides dans le sang, taux de sucre élevé dans le sang, soif excessive, perte de poids importante, taux élevés de graisse (comme le cholestérol et les triglycérides) dans le sang, mauvaise répartition des graisses
- anxiété, sensation de confusion, état dépressif, modifications de l'humeur, crise de panique
- perte de la mémoire, douleur de la main liée à la compression d'un nerf, trouble de l'attention, vertiges orthostatiques, altération du goût, augmentation de la somnolence, baisse d'énergie, troubles de la mémoire, migraine, maux de tête, perte de sensation, engourdissement ou faiblesse des bras et/ou des jambes, fourmillement, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
- troubles visuels
- bourdonnements, chuintements, sifflements, tintements ou autres bruits persistants dans les oreilles
- palpitations, rythme cardiaque lent, battements cardiaques rapides ou irréguliers
- bouffées de chaleur, hypertension artérielle
- voix dure, rauque et altérée, saignement de nez, congestion nasale
- douleur abdominale haute, gêne rectale, constipation, sécheresse de la bouche, brûlures d'estomac, douleur en avalant, inflammation du pancréas, ulcère ou douleur à l'estomac ou à l'intestin grêle, saignement anal, gêne au niveau de l'estomac, inflammation des gencives, langue douloureuse, gonflée et rouge
- accumulation de graisse dans le foie
- acné, perte ou affinement anormal des cheveux, rougeur de la peau, distribution anormale de la graisse au niveau du corps pouvant inclure une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage et une augmentation au niveau de l'abdomen, transpiration excessive, sueurs nocturnes, épaissement et démangeaisons de la peau dus à un grattage répété, lésion de la peau, peau sèche

- douleurs articulaires, arthrite (articulations douloureuses), douleurs dorsales, douleurs musculo-squelettiques, sensibilité ou faiblesse musculaire, douleur dans la nuque, douleurs aux bras et aux jambes, inflammation des tendons, diminution de la quantité de minéraux dans les os
- calculs rénaux, miction nocturne, kyste rénal
- dysfonction érectile, augmentation du volume des seins chez l'homme, symptômes de la ménopause
- gêne thoracique, frissons, gonflement du visage, nervosité, sensation de malaise général, grosseur au cou, gonflement des mains, des chevilles ou des pieds, douleur
- baisse du taux de globules blancs, diminution du taux de plaquettes dans le sang (une famille de cellule qui intervient dans la coagulation sanguine), examen sanguin montrant une baisse de la fonction rénale, taux élevé de sucre dans le sang, augmentation du taux d'enzymes musculaires dans le sang, présence de sucre dans les urines, présence de sang dans les urines, prise de poids, augmentation du tour de taille, diminution des protéines sanguines (albumine), augmentation du temps de coagulation du sang

Autres effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent :

- hyperactivité

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Isentress**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne requiert aucune condition particulière de conservation.
- Conserver le flacon soigneusement fermé, avec le dessicant (agent déshydratant) pour protéger de l'humidité. Ne pas avaler le dessicant.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Isentress**

La substance active est le raltégravir. Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de raltégravir (sous forme potassique).

Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, hypromellose 2208, poloxamère 407, fumarate de stéaryle sodique et stéarate de magnésium. De plus, le pelliculage contient les composants inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc, oxyde de fer rouge et oxyde de fer noir.

### **Comment se présente Isentress et contenu de l'emballage extérieur**

Le comprimé pelliculé à 400 mg est de forme ovale, de couleur rose, et porte « 227 » sur une face. Deux présentations sont disponibles : étuis contenant 1 flacon de 60 comprimés et conditionnements multiples comprenant 3 flacons, contenant 60 comprimés chacun. Le flacon contient un dessicant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et Fabricant

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### België/Belgique/Belgien

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

### България

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

### Česká republika

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

### Danmark

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

### Deutschland

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

### Eesti

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

### Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### España

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

### France

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

### Lietuva

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Magyarország

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

### Malta

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

### Nederland

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

### Norge

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

### Österreich

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

### Polska

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

### Portugal

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **Notice : information de l'utilisateur**

### **Isentress 600 mg, comprimés pelliculés** raltégravir

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

**Si vous êtes le parent d'un enfant prenant Isentress, veuillez lire attentivement cette notice avec votre enfant.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été prescrit personnellement ou pour votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice :**

1. Qu'est-ce qu'Isentress et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Isentress
3. Comment prendre Isentress
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Isentress
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Isentress et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce qu'Isentress**

Isentress contient comme substance active le raltégravir. Isentress est un médicament antiviral qui agit contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). C'est ce virus qui est à l'origine du Syndrome d'Immuno Déficience Acquise (SIDA).

##### **Comment Isentress agit-il**

Le virus fabrique une enzyme appelée intégrase du VIH. Cette enzyme aide le virus à se multiplier dans les cellules de votre corps. Isentress empêche cette enzyme de fonctionner. En association avec d'autres médicaments, Isentress peut réduire la quantité de VIH dans votre sang (appelée « charge virale ») et augmenter le nombre de cellules CD4 (une sorte de globules blancs qui jouent un rôle important pour préserver le système immunitaire et aider à combattre l'infection). La diminution de la quantité de VIH dans le sang peut améliorer le fonctionnement de votre système immunitaire. Cela signifie que votre organisme pourra mieux combattre les infections.

##### **Dans quel cas Isentress doit-il être utilisé**

Isentress 600 mg, comprimés pelliculés est utilisé dans le traitement des adultes et des enfants pesant au moins 40 kg qui sont infectés par le VIH. Votre médecin vous a prescrit Isentress afin de contrôler votre infection par le VIH.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Isentress**

##### **Ne prenez jamais Isentress**

- Si vous êtes allergique au raltégravir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Isentress. Vous devez savoir qu'Isentress ne guérit pas l'infection par le VIH. Ceci veut dire que des infections et autres maladies associées à l'infection par le VIH peuvent continuer à survenir. Vous devez rester sous la surveillance régulière de votre médecin pendant la prise de ce médicament.

### Problèmes de santé mentale

Informez votre médecin si vous avez un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Des cas de dépression, incluant des pensées et des comportements suicidaires, ont été rapportés chez certains patients prenant ce médicament, en particulier chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.

### Problèmes osseux

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une importante diminution de l'activité du système immunitaire, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque, parmi d'autres, de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

### Problèmes de foie

Veuillez informer votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous avez déjà eu des problèmes de foie, y compris hépatite B ou C. Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin évaluera la gravité de votre maladie hépatique.

### Infections

Si vous remarquez des symptômes d'infection tels que fièvre et/ou sensation de mal être, veuillez en informer immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires des infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant alors à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être auparavant présentes sans symptôme évident.

En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

### Problèmes musculaires

Contactez immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous ressentez une douleur musculaire, une sensibilité ou une faiblesse musculaire inexplicables, au cours du traitement par ce médicament.

### Problèmes de peau

Contactez rapidement votre médecin si vous développez une éruption cutanée. Des cas de réactions cutanées et de réactions allergiques, sévères, et mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés chez quelques patients prenant ce médicament.

### **Autres médicaments et Isentress**

Informez votre médecin, votre pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Isentress peut interagir avec d'autres médicaments. Informez votre médecin, votre pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre :

- des anti-acides (un agent qui contrebalance ou neutralise l'acidité de l'estomac pour soulager une indigestion et des brûlures d'estomac)
- des sels de fer (pour traiter et prévenir la carence en fer ou l'anémie). Vous devez attendre au moins deux heures entre la prise de sels de fer et la prise d'Isentress car ces médicaments peuvent réduire l'efficacité d'Isentress,
- de l'atazanavir (un médicament antirétroviral)
- de la rifampicine (un médicament utilisé pour traiter certaines infections comme la tuberculose)
- du tipranavir/ritonavir (des médicaments antirétroviraux).

Gardez une liste de tous vos médicaments pour la montrer à votre médecin ou pharmacien.

- Vous pouvez demander à votre médecin ou pharmacien la liste des médicaments qui interagissent avec Isentress.
- Ne prenez pas un nouveau médicament avant de l'avoir signalé à votre médecin. Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre en toute sécurité d'autres médicaments avec Isentress.

### **Isentress avec des aliments et boissons**

Voir rubrique 3.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- Isentress 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg une fois par jour) n'est pas recommandé au cours de la grossesse car il n'a pas été étudié chez la femme enceinte.
- L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.
- Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez en discuter avec votre médecin dès que possible.

Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre tout médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

N'utilisez pas de machines, ne conduisez pas et ne faites pas de vélo si vous ressentez un malaise après la prise de ce médicament.

### **Isentress contient du lactose**

Ce médicament contient du lactose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### **Isentress contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Isentress**

Prenez toujours ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute. Isentress doit être utilisé en association avec d'autres médicaments destinés à traiter l'infection par le VIH.

### **Combien d'Isentress faut-il prendre**

#### **Adultes, enfants et adolescents pesant au moins 40 kg**

La dose recommandée est de 1 200 mg sous forme de 2 comprimés à 600 mg à prendre par voie orale (par la bouche) une fois par jour.

Ne croquez pas, n'écrasez ou ne coupez pas les comprimés car cela peut modifier la quantité de médicament dans votre corps. Ce médicament peut être pris avec ou sans aliment ou boisson.

Isentress est également disponible sous la forme de comprimé à 400 mg, comprimé à croquer et granulés pour suspension buvable.

Ne remplacez pas le comprimé à 600 mg, par le comprimé à 400 mg, par le comprimé à croquer ou par les granulés pour suspension buvable, sans en parler d'abord avec votre médecin, pharmacien ou infirmier/ière.

### **Si vous avez pris plus d'Isentress que vous n'auriez dû**

Ne prenez pas plus de comprimés que le médecin ne vous a prescrits. Si vous avez pris plus de comprimés que prescrit, contactez votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Isentress**

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte.
- Cependant, si vous vous en rendez compte au moment de la dose suivante, ne prenez pas la dose manquante et reprenez votre rythme habituel.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Isentress**

Il est important de prendre Isentress exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne modifiez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord avec votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ne l'arrêtez pas car :

- Il est très important de prendre tous vos médicaments anti-VIH comme ils vous ont été prescrits et aux bons moments de la journée. Ceci peut permettre à vos médicaments d'agir mieux et de limiter le risque que vos médicaments ne soient plus capables de combattre le VIH (« résistance médicamenteuse »).
- Avant de terminer votre flacon d'Isentress, allez en chercher auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Il est en effet très important que vous ne soyez pas sans traitement, ne serait-ce que pour une courte période. Pendant une courte période sans traitement la quantité de virus dans votre sang peut augmenter. Ceci peut se traduire par le développement de résistances à Isentress et le virus deviendra plus difficile à traiter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients.

**Effets indésirables graves** - Ceux-ci sont peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

**Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :**

- infections à herpès dont le zona
- anémie, dont anémie liée à une carence en fer
- signes et symptômes d'infection ou d'inflammation
- troubles mentaux
- idée ou tentative de suicide
- inflammation de l'estomac
- inflammation du foie

- insuffisance hépatique
- éruption cutanée allergique
- certains types de problèmes rénaux
- ingestion de médicament en quantité plus importante que celle recommandée

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- perte d'appétit
- troubles du sommeil, rêves anormaux, cauchemars, comportement anormal, sentiments de profonde tristesse et de dévalorisation
- sensation de malaise, maux de tête
- sensations de vertiges
- ballonnement, douleur abdominale, diarrhée, flatulence, nausées, vomissement, indigestion, éructation
- certaines formes d'éruption cutanée (plus fréquentes en cas d'association avec le darunavir)
- fatigue, fatigue inhabituelle ou faiblesse, fièvre
- augmentation du taux sanguin des enzymes hépatiques, globules blancs anormaux, augmentation des taux lipidiques sanguins, augmentation des taux d'enzymes salivaires ou pancréatiques.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- infection des follicules pileux, grippe, infection de la peau liée à un virus, vomissements ou diarrhées dues à un agent infectieux, infection des voies respiratoires hautes, abcès d'un ganglion lymphatique
- verrues
- ganglions lymphatiques douloureux, faible taux des globules blancs qui combattent les infections, ganglions gonflés dans le cou, les aisselles et l'aîne
- réactions allergiques
- augmentation de l'appétit, diabète, augmentation des taux de cholestérol et de lipides dans le sang, taux de sucre élevé dans le sang, soif excessive, perte de poids importante, taux élevés de graisse (comme le cholestérol et les triglycérides) dans le sang, mauvaise répartition des graisses
- anxiété, sensation de confusion, état dépressif, modifications de l'humeur, crise de panique
- perte de la mémoire, douleur de la main liée à la compression d'un nerf, trouble de l'attention, vertiges orthostatiques, altération du goût, augmentation de la somnolence, baisse d'énergie, troubles de la mémoire, migraine, maux de tête, perte de sensation, engourdissement ou faiblesse des bras et/ou des jambes, fourmillement, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
- troubles visuels
- bourdonnements, chuintements, sifflements, tintements ou autres bruits persistants dans les oreilles
- palpitations, rythme cardiaque lent, battements cardiaques rapides ou irréguliers
- bouffées de chaleur, hypertension artérielle
- voix dure, rauque et altérée, saignement de nez, congestion nasale
- douleur abdominale haute, gêne rectale, constipation, sécheresse de la bouche, brûlures d'estomac, douleur en avalant, inflammation du pancréas, ulcère ou douleur à l'estomac ou à l'intestin grêle, saignement anal, gêne au niveau de l'estomac, inflammation des gencives, langue douloureuse, gonflée et rouge
- accumulation de graisse dans le foie
- acné, perte ou affinement anormal des cheveux, rougeur de la peau, distribution anormale de la graisse au niveau du corps pouvant inclure une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage et une augmentation au niveau de l'abdomen, transpiration excessive, sueurs nocturnes, épaissement et démangeaisons de la peau dus à un grattage répété, lésion de la peau, peau sèche

- douleurs articulaires, arthrite (articulations douloureuses), douleurs dorsales, douleurs musculo-squelettiques, sensibilité ou faiblesse musculaire, douleur dans la nuque, douleurs aux bras et aux jambes, inflammation des tendons, diminution de la quantité de minéraux dans les os
- calculs rénaux, miction nocturne, kyste rénal
- dysfonction érectile, augmentation du volume des seins chez l'homme, symptômes de la ménopause
- gêne thoracique, frissons, gonflement du visage, nervosité, sensation de malaise général, grosseur au cou, gonflement des mains, des chevilles ou des pieds, douleur
- baisse du taux de globules blancs, diminution du taux de plaquettes dans le sang (une famille de cellule qui intervient dans la coagulation sanguine), examen sanguin montrant une baisse de la fonction rénale, taux élevé de sucre dans le sang, augmentation du taux d'enzymes musculaires dans le sang, présence de sucre dans les urines, présence de sang dans les urines, prise de poids, augmentation du tour de taille, diminution des protéines sanguines (albumine), augmentation du temps de coagulation du sang

Autres effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent :

- hyperactivité

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Isentress**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Conservez le flacon soigneusement fermé, avec le dessicant (agent déshydratant) pour protéger de l'humidité. Ne pas avaler le dessicant.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Isentress**

La substance active est le raltégravir. Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg de raltégravir (sous forme potassique).

Les autres composants sont : cellulose microcristalline, hypromellose 2910, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. De plus, le pelliculage contient les composants inactifs suivants : lactose monohydraté, hypromellose 2910, dioxyde de titane, triacétine, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir. Le comprimé peut également contenir des traces de cire de carnauba.

### **Comment se présente Isentress et contenu de l'emballage extérieur**

Le comprimé pelliculé à 600 mg est de forme ovale, de couleur jaune, et porte le logo MSD corporate et « 242 » sur une face, et est lisse sur l'autre face.

Deux présentations sont disponibles : étuis contenant 1 flacon de 60 comprimés et conditionnements multiples comprenant 3 flacons, contenant 60 comprimés chacun. Le flacon contient un dessicant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et Fabricant

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### **España**

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

### **France**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **Notice : information de l'utilisateur**

**Isentress 25 mg, comprimés à croquer**  
**Isentress 100 mg, comprimés à croquer**  
raltégravir

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

**Si vous êtes le parent d'un enfant prenant Isentress, veuillez lire attentivement cette notice avec votre enfant.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été prescrit personnellement ou pour votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice :**

1. Qu'est-ce qu'Isentress et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Isentress
3. Comment prendre Isentress
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Isentress
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **1. Qu'est-ce qu'Isentress et dans quel cas est-il utilisé**

#### **Qu'est-ce qu'Isentress**

Isentress contient comme substance active le raltégravir. Isentress est un médicament antiviral qui agit contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). C'est ce virus qui est à l'origine du Syndrome d'Immuno Déficience Acquise (SIDA).

#### **Comment Isentress agit-il**

Le virus fabrique une enzyme appelée intégrase du VIH. Cette enzyme aide le virus à se multiplier dans les cellules de votre corps. Isentress empêche cette enzyme de fonctionner. En association avec d'autres médicaments, Isentress peut réduire la quantité de VIH dans votre sang (appelée « charge virale ») et augmenter le nombre de cellules CD4 (une sorte de globules blancs qui jouent un rôle important pour préserver le système immunitaire et aider à combattre l'infection). La diminution de la quantité de VIH dans le sang peut améliorer le fonctionnement de votre système immunitaire. Cela signifie que votre organisme pourra mieux combattre les infections.

#### **Dans quel cas Isentress doit-il être utilisé**

Isentress est utilisé dans le traitement des patients qui sont infectés par le VIH. Votre médecin vous a prescrit Isentress afin de contrôler votre infection par le VIH.

### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Isentress**

#### **Ne prenez jamais Isentress**

- Si vous êtes allergique au raltégravir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Isentress. Vous devez savoir qu'Isentress ne guérit pas l'infection par le VIH. Ceci veut dire que des infections et autres maladies associées à l'infection par le VIH peuvent continuer à survenir. Vous devez rester sous la surveillance régulière de votre médecin pendant la prise de ce médicament.

### Problèmes de santé mentale

Informez votre médecin si vous avez un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Des cas de dépression, incluant des pensées et des comportements suicidaires, ont été rapportés chez certains patients prenant ce médicament, en particulier chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.

### Problèmes osseux

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une importante diminution de l'activité du système immunitaire, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque, parmi d'autres, de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

### Problèmes de foie

Veuillez informer votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous avez déjà eu des problèmes de foie, y compris hépatite B ou C. Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin évaluera la gravité de votre maladie hépatique.

### Infections

Si vous remarquez des symptômes d'infection tels que fièvre et/ou sensation de mal être, veuillez en informer immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires des infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant alors à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être auparavant présentes sans symptôme évident.

En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

### Problèmes musculaires

Contactez immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous ressentez une douleur musculaire, une sensibilité ou une faiblesse musculaire inexplicables, au cours du traitement par ce médicament.

### Problèmes de peau

Contactez rapidement votre médecin si vous développez une éruption cutanée. Des cas de réactions cutanées et de réactions allergiques, sévères, et mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés chez quelques patients prenant ce médicament.

### **Autres médicaments et Isentress**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, obtenu avec ou sans ordonnance.

Isentress peut interagir avec d'autres médicaments.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre :

- des anti-acides (un agent qui contrebalance ou neutralise l'acidité de l'estomac pour soulager une indigestion et des brûlures d'estomac). Il n'est pas recommandé de prendre Isentress avec certains anti-acides (ceux contenant de l'aluminium et/ou du magnésium). Demandez à votre médecin quels autres anti-acides vous pouvez prendre,
- des sels de fer (pour traiter et prévenir la carence en fer ou l'anémie). Vous devez attendre au moins deux heures entre la prise de sels de fer et la prise d'Isentress car ces médicaments peuvent réduire l'efficacité d'Isentress,
- de la rifampicine (un médicament utilisé dans le traitement de certaines infections comme la tuberculose), car cela peut diminuer vos taux d'Isentress. Votre médecin peut envisager une augmentation de votre dose d'Isentress si vous prenez de la rifampicine.

### **Isentress avec des aliments et boissons**

Voir rubrique 3.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- Les comprimés à croquer d'Isentress ne sont pas recommandés au cours de la grossesse car ils n'ont pas été étudiés chez la femme enceinte.
- L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.
- Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez en discuter avec votre médecin dès que possible.

Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre tout médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

N'utilisez pas de machines, ne conduisez pas et ne faites pas de vélo si vous ressentez un malaise après la prise de ce médicament.

#### Isentress 25 mg, comprimés à croquer

#### **Isentress 25 mg, comprimés à croquer contient du fructose**

Ce médicament contient jusqu'à 0,54 mg de fructose par comprimé.

Le fructose peut abîmer les dents.

#### **Isentress 25 mg, comprimés à croquer contient du sorbitol**

Ce médicament contient jusqu'à 1,5 mg de sorbitol (E 420) par comprimé.

#### **Isentress 25 mg, comprimés à croquer contient du saccharose**

Ce médicament contient jusqu'à 3,5 mg de saccharose par comprimé à croquer de 25 mg.

Le saccharose peut être nocif pour les dents.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

#### **Isentress 25 mg, comprimés à croquer contient de l'aspartam**

Ce médicament contient jusqu'à 0,47 mg d'aspartam (E 951) par comprimé à croquer de 25 mg, correspondant à jusqu'à 0,05 mg de phénylalanine. L'aspartam contient une source de phénylalanine.

Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

#### **Isentress 25 mg, comprimés à croquer contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### Isentress 100 mg, comprimés à croquer

#### **Isentress 100 mg, comprimés à croquer contient du fructose**

Ce médicament contient jusqu'à 1,07 mg de fructose par comprimé.  
Le fructose peut abîmer les dents.

#### **Isentress 100 mg, comprimés à croquer contient du sorbitol**

Ce médicament contient jusqu'à 2,9 mg de sorbitol (E 420) par comprimé.

#### **Isentress 100 mg, comprimés à croquer contient du saccharose**

Ce médicament contient jusqu'à 7 mg de saccharose par comprimé à croquer de 100 mg.  
Le saccharose peut être nocif pour les dents.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

#### **Isentress 100 mg, comprimés à croquer contient de l'aspartam**

Ce médicament contient jusqu'à 0,93 mg d'aspartam (E 951) par comprimé à croquer de 100 mg, correspondant à jusqu'à 0,10 mg de phénylalanine. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

#### **Isentress 100 mg, comprimés à croquer contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment prendre Isentress**

Prenez toujours ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute. Isentress doit être utilisé en association avec d'autres médicaments destinés à traiter l'infection par le VIH.

Le comprimé à croquer à 100 mg peut être divisé en deux moitiés égales. Cependant il faut éviter autant que possible de casser le comprimé.

#### **Combien d'Isentress faut-il prendre**

##### **Dose pour les enfants âgés de 2 à 11 ans**

Le médecin définira la dose appropriée du comprimé à croquer en fonction de l'âge et du poids de l'enfant. Cette dose ne devra pas dépasser 300 mg deux fois par jour. Le médecin vous indiquera combien de comprimés à croquer l'enfant doit prendre.

Isentress est également disponible sous la forme de comprimé à 400 mg, comprimé à 600 mg et de granulés pour suspension buvable.

Ne remplacez pas le comprimé à croquer par les granulés pour suspension buvable, par le comprimé à 600 mg ou par le comprimé à 400 mg, sans en parler d'abord avec votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Les rendez-vous médicaux planifiés pour les enfants doivent être respectés car la posologie d'Isentress doit être adaptée à leur âge, leur croissance et leur poids. Le médecin peut également décider de prescrire le comprimé à 400 mg lorsqu'ils sont capables d'avaler le comprimé.

Ce médicament peut être pris avec ou sans aliment ou boisson.

### **Si vous avez pris plus d'Isentress que vous n'auriez dû**

Ne prenez pas plus de comprimés que le médecin ne vous a prescrits. Si vous avez pris plus de comprimés que prescrit, contactez votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Isentress**

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte.
- Cependant, si vous vous en rendez compte au moment de la dose suivante, ne prenez pas la dose manquante et reprenez votre rythme habituel.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Isentress**

Il est important de prendre Isentress exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne modifiez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord avec votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ne l'arrêtez pas car :

- Il est très important de prendre tous vos médicaments anti-VIH comme ils vous ont été prescrits et aux bons moments de la journée. Ceci peut permettre à vos médicaments d'agir mieux et de limiter le risque que vos médicaments ne soient plus capables de combattre le VIH (« résistance médicamenteuse »).
- Avant de terminer votre flacon d'Isentress, allez en chercher auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Il est en effet très important que vous ne soyez pas sans traitement, ne serait-ce que pour une courte période. Pendant une courte période sans traitement la quantité de virus dans votre sang peut augmenter. Ceci peut se traduire par le développement de résistances à Isentress et le virus deviendra plus difficile à traiter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients.

**Effets indésirables graves** - Ceux-ci sont peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)  
**Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :**

- infections à herpès dont le zona
- anémie, dont anémie liée à une carence en fer
- signes et symptômes d'infection ou d'inflammation
- troubles mentaux
- idée ou tentative de suicide
- inflammation de l'estomac
- inflammation du foie
- insuffisance hépatique
- éruption cutanée allergique
- certains types de problèmes rénaux
- ingestion de médicament en quantité plus importante que celle recommandée

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- perte d'appétit
- troubles du sommeil, rêves anormaux, cauchemars, comportement anormal, sentiments de profonde tristesse et de dévalorisation
- sensation de malaise, maux de tête
- sensations de vertiges
- ballonnement, douleur abdominale, diarrhée, flatulence, nausées, vomissement, indigestion, éructation
- certaines formes d'éruption cutanée (plus fréquentes en cas d'association avec le darunavir)
- fatigue, fatigue inhabituelle ou faiblesse, fièvre
- augmentation du taux sanguin des enzymes hépatiques, globules blancs anormaux, augmentation des taux lipidiques sanguins, augmentation des taux d'enzymes salivaires ou pancréatiques.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- infection des follicules pileux, grippe, infection de la peau liée à un virus, vomissements ou diarrhées dues à un agent infectieux, infection des voies respiratoires hautes, abcès d'un ganglion lymphatique
- verrues
- ganglions lymphatiques douloureux, faible taux des globules blancs qui combattent les infections, ganglions gonflés dans le cou, les aisselles et l'aîne
- réactions allergiques
- augmentation de l'appétit, diabète, augmentation des taux de cholestérol et de lipides dans le sang, taux de sucre élevé dans le sang, soif excessive, perte de poids importante, taux élevés de graisse (comme le cholestérol et les triglycérides) dans le sang, mauvaise répartition des graisses
- anxiété, sensation de confusion, état dépressif, modifications de l'humeur, crise de panique
- perte de la mémoire, douleur de la main liée à la compression d'un nerf, trouble de l'attention, vertiges orthostatiques, altération du goût, augmentation de la somnolence, baisse d'énergie, troubles de la mémoire, migraine, maux de tête, perte de sensation, engourdissement ou faiblesse des bras et/ou des jambes, fourmillement, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
- troubles visuels
- bourdonnements, chuintements, sifflements, tintements ou autres bruits persistants dans les oreilles
- palpitations, rythme cardiaque lent, battements cardiaques rapides ou irréguliers
- bouffées de chaleur, hypertension artérielle
- voix dure, rauque et altérée, saignement de nez, congestion nasale
- douleur abdominale haute, gêne rectale, constipation, sécheresse de la bouche, brûlures d'estomac, douleur en avalant, inflammation du pancréas, ulcère ou douleur à l'estomac ou à l'intestin grêle, saignement anal, gêne au niveau de l'estomac, inflammation des gencives, langue douloureuse, gonflée et rouge
- accumulation de graisse dans le foie
- acné, perte ou affinement anormal des cheveux, rougeur de la peau, distribution anormale de la graisse au niveau du corps pouvant inclure une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage et une augmentation au niveau de l'abdomen, transpiration excessive, sueurs nocturnes, épaissement et démangeaisons de la peau dus à un grattage répété, lésion de la peau, peau sèche
- douleurs articulaires, arthrite (articulations douloureuses), douleurs dorsales, douleurs musculo-squelettiques, sensibilité ou faiblesse musculaire, douleur dans la nuque, douleurs aux bras et aux jambes, inflammation des tendons, diminution de la quantité de minéraux dans les os
- calculs rénaux, miction nocturne, kyste rénal
- dysfonction érectile, augmentation du volume des seins chez l'homme, symptômes de la ménopause
- gêne thoracique, frissons, gonflement du visage, nervosité, sensation de malaise général, grosseur au cou, gonflement des mains, des chevilles ou des pieds, douleur

- baisse du taux de globules blancs, diminution du taux de plaquettes dans le sang (une famille de cellule qui intervient dans la coagulation sanguine), examen sanguin montrant une baisse de la fonction rénale, taux élevé de sucre dans le sang, augmentation du taux d'enzymes musculaires dans le sang, présence de sucre dans les urines, présence de sang dans les urines, prise de poids, augmentation du tour de taille, diminution des protéines sanguines (albumine), augmentation du temps de coagulation du sang

Autres effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent :

- hyperactivité

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Isentress**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Conserver le flacon soigneusement fermé, avec le dessicant (agent déshydratant) pour protéger de l'humidité. Ne pas avaler le dessicant.
- Avant l'ouverture du flacon et le retrait de l'opercule scellé, ce médicament ne requiert aucune condition particulière de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Isentress**

La substance active est le raltégravir.

#### Comprimés à 25 mg :

Chaque comprimé à croquer contient 25 mg de raltégravir (sous forme potassique).

Les autres composants sont : hyprolose, sucralose, saccharine sodique, citrate de sodium anhydre, mannitol (E 421), oxyde de fer jaune, glycyrrhizate d'ammonium, sorbitol (E 420), fructose, arômes naturels et artificiels (orange, banane, et masquant), aspartam (E 951), saccharose, crospovidone Type A, stéarate de magnésium, fumarate de stéaryle sodique, éthylcellulose 20 cP, hydroxyde d'ammonium, triglycérides à chaîne moyenne, acide oléique, hypromellose 2910/6 cP et macrogol/PEG 400 .

#### Comprimés à croquer à 100 mg :

Chaque comprimé à croquer contient 100 mg de raltégravir (sous forme potassique).

Les autres composants sont : hyprolose, sucralose, saccharine sodique, citrate de sodium anhydre, mannitol (E 421), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, glycyrrhizate d'ammonium, sorbitol (E 420), fructose, arômes naturels et artificiels (orange, banane, et masquant), aspartam (E 951), saccharose, crospovidone Type A, stéarate de magnésium, fumarate de stéaryle sodique, éthylcellulose 20 cP, hydroxyde d'ammonium, triglycérides à chaîne moyenne, acide oléique, hypromellose 2910/6 cP et macrogol/PEG 400.

## Comment se présente Isentress et contenu de l'emballage extérieur

### Isentress 25 mg comprimés à croquer :

Le comprimé à croquer au goût orange-banane est de forme ronde et de couleur jaune pâle, porte le logo MSD corporate sur une face et « 473 » sur l'autre face.

Une présentation est disponible : 1 flacon de 60 comprimés. Le flacon contient un dessiccant.

### Isentress 100 mg comprimés à croquer :

Le comprimé à croquer au goût orange-banane est de forme ovale, sécable, de couleur orange pâle, porte le logo MSD corporate et « 477 » sur les faces opposées au trait de sécabilité, et est sans marquage sur l'autre côté.

Une présentation est disponible : 1 flacon de 60 comprimés. Le flacon contient un dessiccant.

## Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et Fabricant

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## Notice : information de l'utilisateur

### ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable raltégravir

**Si vous êtes le parent ou la personne en charge d'un enfant prenant Isentress, veuillez lire attentivement cette notice.**

**Veuillez lire attentivement cette notice avant de donner ce médicament à votre enfant car elle contient des informations importantes.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été prescrit personnellement. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice :**

1. Qu'est-ce qu'Isentress et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Isentress
3. Comment prendre Isentress
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Isentress
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. **Instructions d'utilisation** – Voir dans le livret comment préparer et donner ce médicament

#### **1. Qu'est-ce qu'Isentress et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce qu'Isentress**

Isentress contient comme substance active le raltégravir. Isentress est un médicament antiviral qui agit contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). C'est ce virus qui est à l'origine du Syndrome d'Immuno Déficience Acquise (SIDA).

##### **Comment Isentress agit-il**

Le virus fabrique une enzyme appelée intégrase du VIH. Cette enzyme aide le virus à se multiplier dans les cellules de votre corps. Isentress empêche cette enzyme de fonctionner. En association avec d'autres médicaments, Isentress peut réduire la quantité de VIH dans votre sang (appelée « charge virale ») et augmenter le nombre de cellules CD4 (une sorte de globules blancs qui jouent un rôle important pour préserver le système immunitaire et aider à combattre l'infection). La diminution de la quantité de VIH dans le sang peut améliorer le fonctionnement de votre système immunitaire. Cela signifie que votre organisme pourra mieux combattre les infections.

##### **Dans quel cas Isentress doit-il être utilisé**

Isentress est utilisé dans le traitement des adultes, des adolescents, des enfants, des jeunes enfants et des nourrissons qui sont infectés par le VIH et dans le traitement des nouveau-nés exposés à une infection par le VIH-1 par la mère. Votre médecin vous a prescrit Isentress afin de contrôler votre infection par le VIH.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Isentress

### Ne prenez jamais Isentress

- Si vous êtes allergique au raltégravir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Isentress. Vous devez savoir qu'Isentress ne guérit pas l'infection par le VIH. Ceci veut dire que des infections et autres maladies associées à l'infection par le VIH peuvent continuer à survenir. Vous devez rester sous la surveillance régulière de votre médecin pendant la prise de ce médicament.

#### Problèmes de santé mentale

Informez votre médecin si vous avez un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Des cas de dépression, incluant des pensées et des comportements suicidaires, ont été rapportés chez certains patients prenant ce médicament, en particulier chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.

#### Problèmes osseux

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une importante diminution de l'activité du système immunitaire, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque, parmi d'autres, de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

#### Problèmes de foie

Veuillez informer votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous avez déjà eu des problèmes de foie, y compris hépatite B ou C. Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin évaluera la gravité de votre maladie hépatique.

#### Infections

Si vous remarquez des symptômes d'infection tels que fièvre et/ou sensation de mal être, veuillez en informer immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires des infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant alors à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être auparavant présentes sans symptôme évident.

En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

#### Problèmes musculaires

Contactez immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous ressentez une douleur musculaire, une sensibilité ou une faiblesse musculaire inexplicables, au cours du traitement par ce médicament.

#### Problèmes de peau

Contactez rapidement votre médecin si vous développez une éruption cutanée. Des cas de réactions cutanées et de réactions allergiques, sévères, et mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés chez quelques patients prenant ce médicament.

### **Autres médicaments et Isentress**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, obtenu avec ou sans ordonnance.

Isentress peut interagir avec d'autres médicaments.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre :

- des anti-acides (un agent qui contrebalance ou neutralise l'acidité de l'estomac pour soulager une indigestion et des brûlures d'estomac). Il n'est pas recommandé de prendre Isentress avec certains anti-acides (ceux contenant de l'aluminium et/ou du magnésium). Demandez à votre médecin quels autres anti-acides vous pouvez prendre,
- des sels de fer (pour traiter et prévenir la carence en fer ou l'anémie). Vous devez attendre au moins deux heures entre la prise de sels de fer et la prise d'Isentress car ces médicaments peuvent réduire l'efficacité d'Isentress,
- de la rifampicine (un médicament utilisé dans le traitement de certaines infections comme la tuberculose), car cela peut diminuer vos taux d'Isentress. Votre médecin peut envisager une augmentation de votre dose d'Isentress si vous prenez de la rifampicine.

### **Isentress avec des aliments et boissons**

Voir rubrique 3.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- Les granulés pour suspension buvable d'Isentress, ne sont pas recommandés au cours de la grossesse car ils n'ont pas été étudiés chez la femme enceinte.
- L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.
- Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez en discuter avec votre médecin dès que possible.

Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre tout médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

N'utilisez pas de machines, ne conduisez pas et ne faites pas de vélo si vous ressentez un malaise après la prise de ce médicament.

### **Isentress 100 mg, granulés pour suspension buvable contient du fructose**

Ce médicament contient jusqu'à 0,5 mg de fructose par sachet.

Le fructose peut abîmer les dents.

### **Isentress 100 mg, granulés pour suspension buvable contient du sorbitol**

Ce médicament contient jusqu'à 1,5 mg de sorbitol (E 420) par sachet.

### **Isentress 100 mg, granulés pour suspension buvable contient du saccharose**

Ce médicament contient jusqu'à 4,7 mg de saccharose par sachet.

Le saccharose peut être nocif pour les dents.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### **Isentress 100 mg, granulés pour suspension buvable contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment prendre Isentress**

Administrez toujours ce médicament à votre enfant en suivant exactement les indications de son médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès du médecin, pharmacien ou infirmier/ère de votre enfant en cas de doute. Isentress doit être utilisé en association avec d'autres médicaments destinés à traiter l'infection par le VIH.

- Voir dans le livret les instructions d'utilisation pour savoir comment préparer et administrer une dose d'Isentress. Gardez le livret et suivez-le chaque fois que vous préparez le médicament. Apportez le livret aux rendez-vous de votre enfant.
- Assurez-vous que le médecin, le pharmacien ou l'infirmier vous explique comment mélanger et donner la bonne dose à votre enfant.
- Les granulés doivent être mélangés avec de l'eau avant utilisation. Vous devez administrer la dose à votre enfant dans les 30 minutes suivant le mélange.
- La dose va changer au fil du temps. Assurez-vous de bien suivre les instructions de votre médecin. Le médecin vous dira s'il faut arrêter de donner Isentress à votre bébé et quand arrêter.

#### **Combien d'Isentress faut-il prendre**

Le médecin définira la dose appropriée de granulés pour suspension buvable en fonction de l'âge et du poids du nourrisson ou du jeune enfant. Le médecin vous indiquera quelle quantité de suspension buvable le nourrisson ou le jeune enfant doit prendre.

Votre enfant peut prendre ce médicament avec ou sans aliment ou boisson.

Isentress est également disponible sous la forme de comprimé à 400 mg, comprimé à 600 mg et comprimé à croquer.

Ne remplacez pas les granulés pour suspension buvable par le comprimé à croquer ou par le comprimé à 600 mg ou par le comprimé à 400 mg, sans en parler d'abord avec le médecin, pharmacien ou infirmier/ère de votre enfant.

Les rendez-vous médicaux planifiés pour les enfants doivent être respectés car la posologie d'Isentress doit être adaptée à leur âge, leur croissance et leur poids. Le médecin peut également décider de prescrire le comprimé à croquer lorsqu'ils sont capables de croquer le comprimé.

#### **Si vous avez pris plus d'Isentress que vous n'auriez dû**

Ne prenez pas plus d'Isentress que le médecin ne vous a prescrit. Si vous en avez pris plus que prescrit, contactez votre médecin.

#### **Si vous oubliez de prendre Isentress**

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte.
- Cependant, si vous vous en rendez compte au moment de la dose suivante, ne prenez pas la dose manquante et reprenez votre rythme habituel.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Isentress**

Il est important de prendre Isentress exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne modifiez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord avec votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ne l'arrêtez pas car :

- Il est très important de prendre tous vos médicaments anti-VIH comme ils vous ont été prescrits et aux bons moments de la journée. Ceci peut permettre à vos médicaments d'agir mieux et de limiter le risque que vos médicaments ne soient plus capables de combattre le VIH (« résistance médicamenteuse »).
- Avant de terminer votre boîte d'Isentress, allez en chercher auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Il est en effet très important que vous ne soyez pas sans traitement, ne serait-ce que

pour une courte période. Pendant une courte période sans traitement la quantité de virus dans votre sang peut augmenter. Ceci peut se traduire par le développement de résistances à Isentress et le virus deviendra plus difficile à traiter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients.

**Effets indésirables graves** - Ceux-ci sont peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)  
**Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :**

- infections à herpès dont le zona
- anémie, dont anémie liée à une carence en fer
- signes et symptômes d'infection ou d'inflammation
- troubles mentaux
- idée ou tentative de suicide
- inflammation de l'estomac
- inflammation du foie
- insuffisance hépatique
- éruption cutanée allergique
- certains types de problèmes rénaux
- ingestion de médicament en quantité plus importante que celle recommandée

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- perte d'appétit
- troubles du sommeil, rêves anormaux, cauchemars, comportement anormal, sentiments de profonde tristesse et de dévalorisation
- sensation de malaise, maux de tête
- sensations de vertiges
- ballonnement, douleur abdominale, diarrhée, flatulence, nausées, vomissement, indigestion, éructation
- certaines formes d'éruption cutanée (plus fréquentes en cas d'association avec le darunavir)
- fatigue, fatigue inhabituelle ou faiblesse, fièvre
- augmentation du taux sanguin des enzymes hépatiques, globules blancs anormaux, augmentation des taux lipidiques sanguins, augmentation des taux d'enzymes salivaires ou pancréatiques.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- infection des follicules pileux, grippe, infection de la peau liée à un virus, vomissements ou diarrhées dues à un agent infectieux, infection des voies respiratoires hautes, abcès d'un ganglion lymphatique
- verrues
- ganglions lymphatiques douloureux, faible taux des globules blancs qui combattent les infections, ganglions gonflés dans le cou, les aisselles et l'aîne
- réactions allergiques
- augmentation de l'appétit, diabète, augmentation des taux de cholestérol et de lipides dans le sang, taux de sucre élevé dans le sang, soif excessive, perte de poids importante, taux élevés de graisse (comme le cholestérol et les triglycérides) dans le sang, mauvaise répartition des graisses
- anxiété, sensation de confusion, état dépressif, modifications de l'humeur, crise de panique

- perte de la mémoire, douleur de la main liée à la compression d'un nerf, trouble de l'attention, vertiges orthostatiques, altération du goût, augmentation de la somnolence, baisse d'énergie, troubles de la mémoire, migraine, maux de tête, perte de sensation, engourdissement ou faiblesse des bras et/ou des jambes, fourmillement, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
- troubles visuels
- bourdonnements, chuintements, sifflements, tintements ou autres bruits persistants dans les oreilles
- palpitations, rythme cardiaque lent, battements cardiaques rapides ou irréguliers
- bouffées de chaleur, hypertension artérielle
- voix dure, rauque et altérée, saignement de nez, congestion nasale
- douleur abdominale haute, gêne rectale, constipation, sécheresse de la bouche, brûlures d'estomac, douleur en avalant, inflammation du pancréas, ulcère ou douleur à l'estomac ou à l'intestin grêle, saignement anal, gêne au niveau de l'estomac, inflammation des gencives, langue douloureuse, gonflée et rouge
- accumulation de graisse dans le foie
- acné, perte ou affinement anormal des cheveux, rougeur de la peau, distribution anormale de la graisse au niveau du corps pouvant inclure une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage et une augmentation au niveau de l'abdomen, transpiration excessive, sueurs nocturnes, épaissement et démangeaisons de la peau dus à un grattage répété, lésion de la peau, peau sèche
- douleurs articulaires, arthrite (articulations douloureuses), douleurs dorsales, douleurs musculo-squelettiques, sensibilité ou faiblesse musculaire, douleur dans la nuque, douleurs aux bras et aux jambes, inflammation des tendons, diminution de la quantité de minéraux dans les os
- calculs rénaux, miction nocturne, kyste rénal
- dysfonction érectile, augmentation du volume des seins chez l'homme, symptômes de la ménopause
- gêne thoracique, frissons, gonflement du visage, nervosité, sensation de malaise général, grosseur au cou, gonflement des mains, des chevilles ou des pieds, douleur
- baisse du taux de globules blancs, diminution du taux de plaquettes dans le sang (une famille de cellule qui intervient dans la coagulation sanguine), examen sanguin montrant une baisse de la fonction rénale, taux élevé de sucre dans le sang, augmentation du taux d'enzymes musculaires dans le sang, présence de sucre dans les urines, présence de sang dans les urines, prise de poids, augmentation du tour de taille, diminution des protéines sanguines (albumine), augmentation du temps de coagulation du sang

Autres effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent :

- hyperactivité

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Isentress**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le sachet après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- La suspension buvable doit être administrée au patient dans les 30 minutes maximum suivant le mélange avec les granulés.
- A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. N'ouvrez pas les sachets d'Isentress avant d'être prêt à préparer une dose.

Voir le livret d'instructions d'utilisation pour connaître la meilleure façon de jeter ce qui reste du médicament.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Isentress

La substance active est le raltégravir. Chaque sachet à usage unique de granulés pour suspension buvable contient 100 mg de raltégravir (sous forme potassique).

Les autres composants sont : hyprolose, sucralose, mannitol (E 421), glycyrrhizate d'ammonium, sorbitol (E 420), fructose, arôme banane, saccharose, crospovidone Type A, stéarate de magnésium, éthylcellulose 20 cP, hydroxyde d'ammonium, triglycérides à chaîne moyenne, acide oléique, hypromellose 2910/6 cP, macrogol/PEG 400, cellulose microcristalline et carmellose sodique.

### Comment se présente Isentress et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés pour suspension buvable au goût banane sont une poudre de couleur blanc à blanc cassé, pouvant contenir des particules jaunes ou beiges à brunes dans un sachet à usage unique.

Une présentation est disponible : 1 boîte de 60 sachets, 2 seringues doseuses pour administration orale de 10 mL, 2 de 3 mL, 2 de 1 mL et 2 gobelets mélangeurs, cette notice et le livret d'instructions d'utilisation. Chaque sachet à usage unique contient 100 mg de raltégravir qui doivent être mis en suspension dans 10 mL d'eau, pour obtenir une concentration finale de 10 mg par mL.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et Fabricant

Merck Sharp & Dohme B.V.  
 Waarderweg 39  
 2031 BN Haarlem  
 Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

**Instructions d'utilisation :**  
**Apportez ce livret aux rendez-vous de votre enfant.**

**ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable**  
raltégravir

**Instructions d'utilisation**  
*pour bébés*

**Assurez-vous d'avoir lu et compris ces instructions d'utilisation**

**Avant de commencer**

**NB :** Assurez-vous que votre médecin vous montre comment préparer et administrer ISENTRESS pour suspension buvable

- Assurez-vous de bien comprendre ces instructions avant de commencer. Si vous n'êtes pas sûr, appelez votre médecin.
- Il est très important que vous mesuriez soigneusement l'eau et ISENTRESS en utilisant la seringue adéquate.
- Avant d'administrer ISENTRESS à votre enfant, vérifiez la date de péremption. La date de péremption est imprimée sur la boîte et sur les sachets d'ISENTRESS.
- La quantité d'ISENTRESS dépend de l'âge et du poids de votre enfant, elle variera donc au fil du temps.  
Votre médecin vous indiquera la dose appropriée lors de chaque bilan, après avoir pesé votre enfant.  
Assurez-vous de respecter vos rendez-vous médicaux afin d'avoir toujours les nouvelles informations de dose au fur et à mesure que votre enfant grandit.  
Durant la première semaine de vie de votre enfant, vous lui administrerez ISENTRESS une fois par jour. Ensuite, vous lui administrerez deux fois par jour.
- Ce livret vous indique comment :
  - Mélanger ISENTRESS dans une forme liquide
  - Mesurer la bonne dose en utilisant une seringue
  - Administrer ISENTRESS à votre enfant
  - Nettoyer

**Contenu du kit**

- Boîte



- Instructions (ce livret)



- Notice

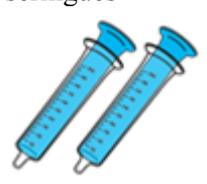
- 2 gobelets mélangeurs



- 60 sachets d'Isentress granulés



- 6 seringues



2 seringues **bleues** (10 mL)



2 seringues **vertes** (3 mL)



2 seringues **blanches** (1 mL)

Ce kit contient un gobelet mélangeur et un set de seringues supplémentaires au cas où l'un des deux serait perdu ou endommagé. N'utilisez pas de gobelets ou seringues endommagés.

### Étape 1. Préparez-vous

- Mettez votre enfant dans un endroit sûr. Vous aurez besoin de vos deux mains pour préparer Isentress.
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.
- Prenez tout ce dont vous avez besoin pour préparer une dose et placez sur une surface propre :



1 gobelet mélangeur

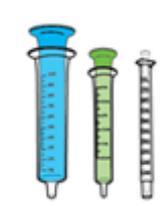
(Ouvrez le couvercle du gobelet mélangeur à l'aide de la languette)



1 sachet de granulés Isentress



1 verre propre



3 seringues

(Prévoyez une seringue de chaque taille mais vous n'en utiliserez qu'1 ou 2 suivant la taille de la dose)

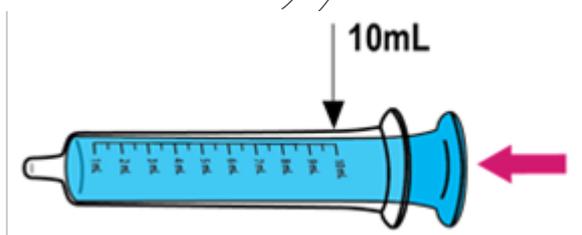
### Étape 2. Remplissez le verre d'eau

Remplissez le verre propre avec de l'eau potable à température ambiante du robinet ou en utilisant de l'eau plate en bouteille.

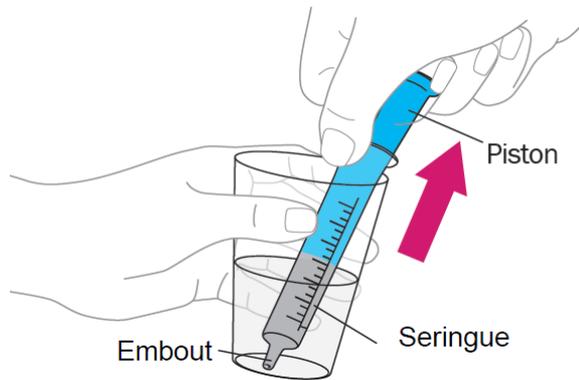


### Étape 3. Remplissez la seringue bleue avec de l'eau

Poussez le piston de la seringue **bleue** aussi loin que possible dans la seringue.

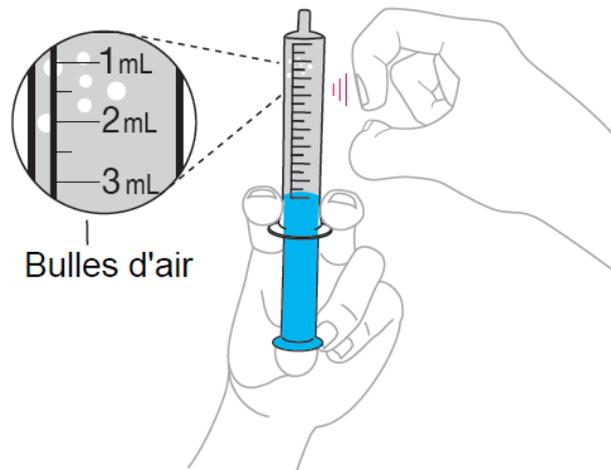


Mettez l'embout de la seringue dans le verre d'eau.  
Tirez sur le piston.  
Arrêtez lorsque vous atteignez la marque des 10 mL.

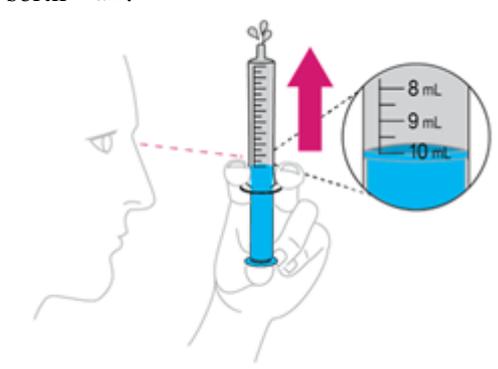


#### Etape 4. Vérifiez les bulles d'air

Tenez la seringue avec l'embout vers le haut.  
Tapez dessus avec votre doigt pour évacuer toute bulle d'air.



Poussez lentement sur le piston pour faire sortir l'air.



Revérifiez la quantité d'eau dans la seringue. S'il y a moins de 10 mL, remettez l'embout de la seringue dans l'eau et tirez sur le piston jusqu'à la marque des 10 mL.

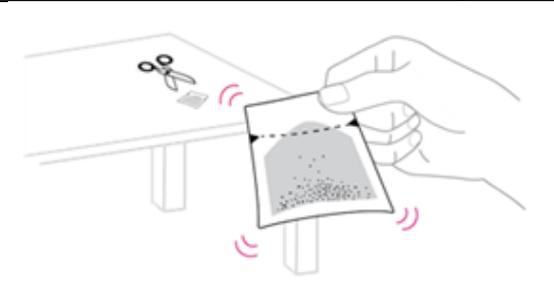
#### Etape 5. Ajoutez les 10 mL d'eau dans le gobelet mélangeur



## Etape 6. Ajoutez Isentress dans le gobelet

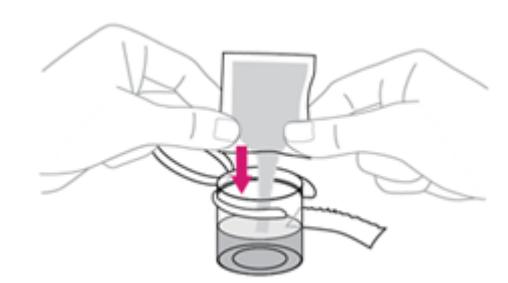
### *Avant d'ajouter Isentress :*

Assurez-vous que vous et votre enfant êtes prêts ! Après avoir mélangé Isentress, utilisez-le dans les 30 minutes. Jetez le reste d'Isentress après avoir administré la dose à votre enfant.



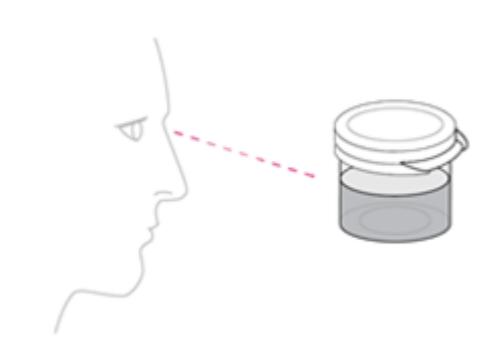
Prenez un sachet d'Isentress et secouez-le pour faire tomber les granulés dans le fond du sachet.

Déchirez ou coupez le sachet et ajoutez tous les granulés dans l'eau du gobelet mélangeur. Assurez-vous que le sachet soit complètement vide.



## Etape 7. Mélange Isentress et l'eau

Clipsez le couvercle du gobelet mélangeur. Agitez doucement le gobelet mélangeur pendant 45 secondes dans un mouvement circulaire pour mélanger les granulés et l'eau. Utilisez une montre ou un minuteur pour mesurer les 45 secondes. **NE SECOUEZ PAS** le mélange.



Vérifiez que les granulés soient bien mélangés. Si ce n'est pas le cas, agitez-les un peu plus. Le mélange doit être trouble.

## Etape 8. Vérifiez votre ordonnance

Utilisez la quantité de la dose en « mL » prescrite par le médecin.

Rappelez-vous que la dose peut être modifiée à chaque visite médicale, c'est pourquoi vous devez être sûr d'utiliser l'ordonnance la plus récente. Assurez-vous d'aller à tous les rendez-vous médicaux afin que votre enfant reçoive la bonne dose !

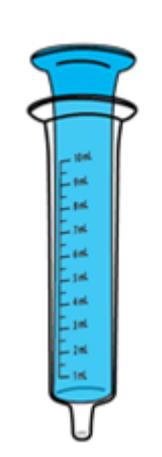
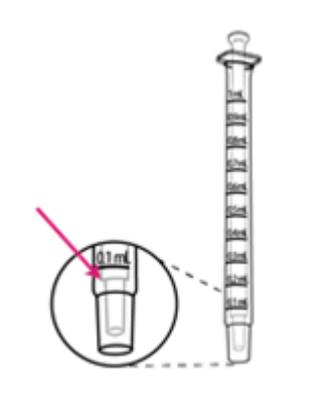
## Etape 9. Choisissez la seringue dont vous avez besoin

Choisissez la seringue adéquate pour la dose de votre enfant :

BLANCHE  
(1 mL)  
pour 1 mL ou moins

VERTE  
(3 mL)  
de 1,5 mL à 3 mL

BLEUE  
(10 mL)  
de 3,5 mL à 10 mL



Déplacez cette partie du piston vers la bonne marque sur la seringue

Puis cherchez sur le corps de la seringue la marque en mL qui correspond à la dose de votre enfant.

## Etape 10. Mesurez Isentress

Poussez le piston dans le corps de la seringue, aussi loin que possible.



Mettez l'embout de la seringue dans le gobelet contenant la suspension d'Isentress et tirez sur le piston.



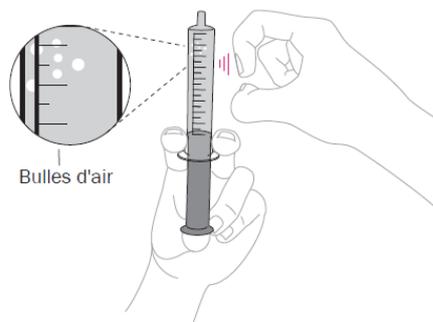
Arrêtez lorsque vous atteignez la marque qui correspond à la dose prescrite à votre enfant.

### **IMPORTANT**

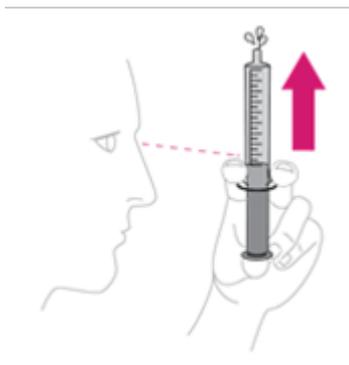
- La dose de votre enfant peut être différente de celle montrée sur ce dessin.
- Il restera généralement un peu de suspension d'Isentress dans le gobelet mélangeur.

## Etape 11. Vérifiez les bulles d'air

Tenez la seringue avec l'embout vers le haut. Tapez dessus avec votre doigt pour évacuer toute bulle d'air.



Poussez lentement sur le piston pour faire sortir l'air.



Revérifiez la quantité d'Isentress dans la seringue. S'il y en a moins que la dose prescrite, remettez l'embout de la seringue dans le gobelet avec la suspension d'Isentress et tirez sur le piston jusqu'à la marque de la bonne dose.

### Etape 12. Donnez Isentress à votre enfant

Placez l'embout de la seringue dans la bouche de votre enfant de façon à ce qu'il touche l'intérieur de la joue droite ou gauche.



Poussez lentement le piston pour administrer la suspension d'Isentress. Si votre enfant s'agite, sortez l'embout de la seringue de la bouche et recommencez. Il est important que votre enfant prenne toute la dose prescrite (un petit reste dans l'embout de la seringue est normal).

#### **IMPORTANT**

Si votre enfant ne prend pas toute la dose prescrite ou qu'il en recrache une partie, demandez l'avis de votre médecin.

### Etape 13. Nettoyage

Jetez le reste de la préparation d'Isentress dans les ordures.

**Ne le versez pas dans l'évier.**

Retirez les pistons de toutes les seringues que vous avez utilisées.

Lavez à la main les seringues, pistons et gobelet mélangeur à l'eau chaude avec du liquide vaisselle. Ne pas mettre au lave-vaisselle.



Rincez à l'eau et laissez sécher à l'air libre. Placez le tout dans un endroit propre et sec.

### Comment conserver Isentress ?

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne pas ouvrir les sachets d'Isentress avant d'être prêt à préparer la dose.

**Assurez-vous de respecter vos rendez-vous médicaux afin de toujours connaître la dose d'Isentress à administrer**