

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 400 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

400 mg raltegravirt tartalmaz (kálium formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

26,06 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszín, ovális tabletta, egyik oldalán „227” jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az ISENTRESS egyéb retrovírus elleni gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva a humán immundeficiencia vírus-fertőzés (HIV-1) kezelésére javallott (lásd 4.2, 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Az ISENTRESS-t egyéb aktív retrovírus elleni kezelésekkel (antiretroviral therapy, ART) kombinációban kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Felnőttek

A javasolt adag 400 mg (egy tabletta), naponta kétszer adva.

Gyermekek és serdülők

Legalább 25 kg testtömegű gyermekek esetén a javasolt adag 400 mg (egy tabletta), naponta kétszer adva. Ha a gyermek nem tud tablettát lenyelni, mérlegelni kell a rágótabletta adását.

További elérhető gyógyszerformák és hatásösszegek:

Az ISENTRESS rágótabletta formájában, illetve granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formájában is elérhető. További adagolási információkat lásd még a rágótabletta és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírásaiban.

A raltegravir biztonságosságát és hatásosságát koraszülött (< 37. terhességi hét) és alacsony születési súlyú (< 2000 g) újszülöttek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok ebben a betegcsoportban, és nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

A rágótabletta legnagyobb adagja naponta kétszer 300 mg. Mivel a gyógyszerformák eltérő farmakokinetikai profillal rendelkeznek, a 400 mg-os tabletta vagy a 600 mg-os tabletta sem a rágótablettákkal sem a granulátummal belsőleges szuszpenzióhoz nem helyettesíthető (lásd 5.2 pont). A rágótablettákat és a granulátumot belsőleges szuszpenzióhoz HIV-fertőzött serdülőknél (12–18 év), illetve felnőtteknél nem vizsgálták.

Az ISENTRESS felnőttek és (legalább 40 kg testtömegű) gyermekek és serdülők részére is elérhető 600 mg-os tabletta formájában, amely a korábban nem kezelt betegeknek vagy a kezdő kezelésként naponta kétszer 400 mg ISENTRESS-t kapó, virológiailag szuppresszált betegeknek naponta egyszer 1200 mg-os (két 600 mg-os tabletta) adagban alkalmazandó. Nem szabad a 400 mg-os tablettát a naponta egyszeri 1200 mg-os adag beadására alkalmazni. További adagolási információkat lásd a 600 mg-os tabletta alkalmazási előírásában.

Idősek

Idősek esetében korlátozott információ áll rendelkezésre a raltegravir alkalmazásával kapcsolatban (lásd 5.2 pont). Ennek megfelelően az ISENTRESS-t ebben a betegcsoportban körültekintően kell alkalmazni.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében dózismódosításra nincs szükség (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes mértékű májkárosodás esetén dózismódosításra nincs szükség. A raltegravir biztonságosságát és hatásosságát súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem igazolták. Ennek megfelelően az ISENTRESS-t körültekintően kell alkalmazni súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az ISENTRESS 400 mg tabletták étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehetők.

A farmakokinetikai jellemzőkben várhatóan végbemenő változások miatt nem szabad szétrágni, összetörni vagy eltörni a tablettákat.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a jelenleg alkalmazott retrovírus elleni terápia nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést és nem bizonyított, hogy megakadályozza a HIV-fertőzött vérrrel történő áterjedését másokra.

A raltegravir a rezisztencia szempontjából viszonylag alacsony genetikai korláttal rendelkezik, ezért a raltegravirt, amikor lehetséges, mindig két másik, aktív retrovírus elleni kezeléssel együttesen kell alkalmazni, hogy a virológiai hatástalanság és a rezisztencia kialakulásának lehetősége minimalizálható legyen (lásd 5.1 pont).

Korábban nem kezelt betegekben a raltegravir használatára vonatkozó klinikai vizsgálati adatok csak a raltegravir és két nukleotid reverz transzkriptáz-gátló (NRTI) (emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát) együttes alkalmazására korlátozódnak.

Depresszió

Beszámoltak depresszióról, ideértve az öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást, főként olyan betegeknek, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel a kórtörténetében. Körültekintően kell eljárni az olyan betegeknek, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel a kórtörténetében.

Májkárosodás

Súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetében a raltegravir biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg. Ennek megfelelően a raltegravirt körültekintően kell alkalmazni súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Fennálló májműködési zavarban, beleértve a krónikus hepatitiszt, szenvedő betegeknél nagyobb gyakorisággal alakul ki kóros májfunkciós eltérés a kombinált retrovírus elleni terápia során, és az általános gyakorlatnak megfelelően megfigyelés alatt kell őket tartani. Ha a májbetegség súlyosbodása bizonyossá válik, meg kell fontolni a terápia megszakítását vagy abbahagyását.

A krónikus B vagy C típusú hepatitiszben szenvedő és kombinált retrovírus elleni kezelésben részesülő betegek fokozottan ki vannak téve a súlyos és potenciálisan végzetes, májjal kapcsolatos mellékhatások kockázatának.

Osteonecrosis

Bár az etiológiájában több tényező játszik szerepet (úgy mint kortikoszteroid-használat, alkoholfogyasztás, súlyos immunszuppresszió, magasabb testtömegindex), az osteonecrosis eseteit mégis olyan betegeknél jelentették nagyobb számban, akiknek előrehaladott HIV-fertőzése volt és/vagy hosszan tartó, kombinált retrovírus elleni terápiában részesültek. A betegeket tájékoztatni kell, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmat, ízületi merevséget vagy mozgásbeli nehézséget tapasztalnak.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált retrovírus elleni terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium-fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* (korábbi nevén *Pneumocystis carinii*) okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Antacidumok

A raltegravir együttdadása alumínium és magnézium tartalmú antacidumokkal csökkent raltegravir plazmaszintet eredményezett. A raltegravir együttdadása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Rifampicin

A raltegravir és az uridin-difoszfát-glükuroniltranszferáz (UGT) 1A1 erős induktorainak (pl. rifampicin) együttdadásánál körültekintően kell eljárni. A rifampicin csökkenti a raltegravir plazmaszintjét, a raltegravir hatásosságára gyakorolt hatása ismeretlen. Mindazonáltal, ha a rifampicinnel történő együttdadás elkerülhetetlen, felnőttek esetében megfontolható a raltegravir dózisának megkétszerezése. A raltegravir és a rifampicin 18 évesnél fiatalabb betegeknél történő együttes alkalmazására vonatkozóan nincs iránymutatásul szolgáló adat (lásd 4.5 pont).

Myopathia és rhabdomyolysis

Jelentettek myopathiát és rhabdomyolysist. Azoknál a betegeknél, akik korábban myopathiában vagy rhabdomyolysisben szenvedtek, vagy akiknél jelen van bármilyen hajlamosító tényező, beleértve más

gyógyszerek használatát, amelyek ezeket az állapotokat okozhatják, körültekintően kell eljárni (lásd 4.8 pont).

Súlyos bőr- és túlérzékenységi reakciók

Súlyos, potenciálisan életveszélyes és halálos kimenetelű bőrreakciókat jelentettek olyan betegeknél, akik raltegravirt szedtek; az esetek többségében olyan egyéb gyógyszerekkel egyidejűleg, melyek összefüggésbe hozhatóak ezekkel a reakciókkal. Stevens–Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis esetek is előfordultak ezek között. Beszámoltak túlérzékenységi reakciókról is, melyek jellemzői a kiütések, szisztémás eltérések és időnként szervi dysfunctio – ideértve a májelégtelenséget – voltak. A raltegravir és egyéb gyanúsítható szerek szedését azonnal abba kell hagyni, ha súlyos bőrreakciók okozta panaszok vagy tünetek, illetve túlérzékenységi reakciók lépnek fel (melyek többek között, de nem kizárólag, az alábbiakat foglalják magukba: súlyos bőrkiütés vagy lázzal, általános rossz közérzettel, fáradtsággal, izom- vagy ízületi fájdalmakkal, hólyagokkal, orális laesióval, kötőhártya-gyulladással, arc-oedemával, hepatitisszel, eosinophiliával, angiooedemával együtt járó kiütések). A beteg klinikai állapotát – ideértve a hepaticus aminoszterázok szintjét is – figyelemmel kell kísérni, és meg kell kezdeni a szükséges terápiát. Ha a súlyos bőrkiütés fellépését követően a raltegravir vagy más gyanúsítható szerekkel történő kezelés leállítása késedelmet szenved, életveszélyes reakció alakulhat ki.

Kiütések

Olyan, korábban már kezelt betegeknél, akik raltegravirt és darunavirt tartalmazó kezelésben részesültek, gyakrabban fordult elő kiütés, mint a raltegravirt darunavir nélkül vagy a darunavirt raltegravir nélkül kapó betegeknél (lásd 4.8 pont).

Laktóz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az *in vitro* vizsgálatok alapján a raltegravir nem szubsztártja a citokróm P450 (CYP) enzimeknek, nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A enzimeket, nem gátolja az UDP-glükuroniltranszferáz (UGT) 1A1 és 2B7 enzimeket, nem indukálja a CYP3A4 enzimet és nem gátolja a P-glikoprotein-mediált transzportot. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a raltegravir hatással lenne azon gyógyszerek farmakokinetikájára, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy a P-glikoproteinek szubsztártjai.

In vitro és *in vivo* vizsgálatok alapján a raltegravir legfőképpen egy UGT1A1-mediált glükuronidációs metabolizációs folyamaton keresztül választódik ki.

A raltegravir farmakokinetikájában jelentős inter- és intra-individuális variabilitást figyeltek meg.

A raltegravir hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Az interakciós vizsgálatok során a raltegravirnak nem volt klinikailag jelentős hatása az etravirin, a maravirok, a tenofovir-dizoproxil-fumarát, a hormonális fogamzásgátlók, a metadon, a midazolám vagy a boceprevir farmakokinetikájára.

Néhány vizsgálatban a raltegravir és a darunavir együttes alkalmazása enyhe csökkenést eredményezett a darunavir plazmakoncentrációiban. Ennek hatásmechanizmusa nem ismert. A raltegravir hatása a darunavir plazmakoncentrációira azonban nem tűnik klinikailag jelentősnek.

Más gyógyszerek hatása a raltegravir farmakokinetikájára

Mivel a raltegravir elsősorban az UGT1A1 enzim által metabolizálódik, a raltegravir és az erős UGT1A1-induktorok (pl. rifampicin) együttadásakor körültekintően kell eljárni. A rifampicin csökkenti a raltegravir plazmaszintjét; a raltegravir hatásosságára gyakorolt hatása ismeretlen. Mindazonáltal ha a rifampicinnel történő együttadás elkerülhetetlen, felnőttek esetében megfontolható a raltegravir dózisának megkétszerezése. A raltegravir és a rifampicin 18 évesnél fiatalabb betegeknél történő együttes alkalmazására vonatkozóan nincs iránymutatásul szolgáló adat (lásd 4.4 pont). Más erős gyógyszermetabolizáló enziminduktorok, mint a fenitoin és fenobarbitál, hatása az UGT1A1 enzimre ismeretlen. A kevésbé erős induktorok (pl. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glükokortikoidok, orbáncfű, pioglitazon) a raltegravir ajánlott dózisával alkalmazhatóak.

A raltegravir és az ismert erős UGT1A1-inhibitorok, pl. atazanavir együttadása növelheti a raltegravir plazmakoncentrációját. A kevésbé potens UGT1A1-inhibitorok (pl. indinavir, szakvinavir) szintén megemelik a raltegravir plazmakoncentrációját, de az atazanavirral összehasonlítva csak kisebb mértékben. Emellett a tenofovir-dizoproxil-fumarát is növelheti a raltegravir plazmakoncentrációját, aminek azonban a hatásmechanizmusa nem tisztázott (lásd 1. táblázat). A klinikai vizsgálatok során a betegek jelentős hányada atazanavirt és/vagy tenofovir-dizoproxil-fumarátot használt az optimalizált alapkezelés részeként, melyek a raltegravir plazmaszintjének növekedését okozzák. Azoknál a betegeknél, akik atazanavirt és/vagy tenofovir-dizoproxil-fumarátot használtak, a biztonságossági profil általánosságban hasonló volt azon betegekéhez, akik nem használták ezeket a szereket. Ennek megfelelően dózismódosításra nincsen szükség.

A raltegravir és két vegyértékű fémkationokat tartalmazó antacidumok együttadása kelátképződés miatt csökkentheti a raltegravir felszívódását, mely csökkent raltegravir plazmaszintet eredményez. Alumínium és magnézium tartalmú antacidum bevétele a raltegravir alkalmazásának időpontjától számított 6 órán belül jelentős mértékben csökkentette a raltegravir plazmaszintjét. Ezért a raltegravir együttadása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt. A raltegravir és kalcium-karbonát tartalmú antacidum együttadása csökkentette a raltegravir plazmaszintjét, azonban ez az interakció nem tekinthető klinikailag jelentősnek. Ezért raltegravir és kalcium-karbonát tartalmú antacidumok együttadásakor nincs szükség dózismódosításra.

A raltegravir együttadása a gyomor pH-t növelő egyéb szerekekkel (pl. omeprazol és famotidin) növelheti a raltegravir felszívódási sebességét, és emelkedett raltegravir plazmaszintet eredményezhet (lásd 1. táblázat). A III. fázisú klinikai vizsgálatokban protonpumpa gátlókat vagy H₂-antagonistákat kapó betegek alcsoportjaiban a biztonságossági profil hasonló volt azokéhoz, akik nem szedték ezeket a savcsökkentőket. Ezért protonpumpa gátlók vagy H₂ antagonisták alkalmazása esetén nem szükséges a dózis módosítása.

Valamennyi interakciós vizsgálatot felnőtteken végeztek.

1. táblázat

Farmakokinetikai interakciós adatok

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
RETROVÍRUS ELLENI SZEREK		
<i>Proteáz-inhibitorok (PI)</i>		
atazanavir /ritonavir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C _{12h} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (UGT1A1-gátlás)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
tipranavir /ritonavir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C _{12h} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1-indukció)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
<i>Nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok (NNRTI)</i>		
efavirenz (400 mg raltegravir egyszeri adagban)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C _{12h} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (UGT1A1-indukció)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
etravirin (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (UGT1A1-indukció) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C _{12h} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Sem a raltegravir, sem az etravirin esetében nem szükséges dózismódosítás.
<i>Nukleozid/nukleotid reverztranszkriptáz-inhibitorok</i>		
tenofovir-dizoproxil-fumarát (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (interakció mechanizmusa ismeretlen) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Sem a raltegravir, sem a tenofovir-dizoproxil-fumarát dózismódosítása nem szükséges.
<i>CCR5-inhibitorok</i>		
maravirok (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (az interakció mechanizmusa ismeretlen) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C _{12h} ↓ 10% maravirok C _{max} ↓ 21%	Sem a raltegravir, sem a maravirok esetében nem szükséges dózismódosítás.
HEPATITIS C-VÍRUS ELLENI SZEREK		
<i>NS3/4A proteáz inhibitorok (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg egyszeri adag)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12hr} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% (az interakció mechanizmusa ismeretlen)	Sem a raltegravir, sem a boceprevir esetében nem szükséges dózismódosítás.

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
ANTIMIKRÓBÁS SZEREK		
<i>Antimycobacteriális szerek</i>		
rifampicin (400 mg raltegravir egyszeri adagban)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 indukció)	A rifampicin csökkenti a raltegravir plazmaszintjét. Ha a rifampicinnel történő együttadás elkerülhetetlen, megfontolható a raltegravir dózisának megkétszerezése (lásd 4.4 pont).
SZEDATÍVUMOK		
midazolám (400 mg raltegravir naponta kétszer)	midazolám AUC ↓ 8% midazolám C _{max} ↑ 3%	Sem a raltegravir, sem a midazolám dózismódosítása nem szükséges. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a raltegravir se nem induktora, se nem inhibitora a CYP3A4 enzimnek, így nem várható, hogy a raltegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a CYP3A4enzim szubsztrátjai.
FÉMKATION TARTALMÚ ANTACIDUMOK		
alumínium és magnézium-hidroxid tartalmú antacidum (raltegravir 400 mg naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C _{12h} ↓ 63% raltegravir C _{max} ↓ 44% <u>2 órával a raltegravir előtt</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C _{12h} ↓ 56% raltegravir C _{max} ↓ 51% <u>2 órával a raltegravir után</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C _{12h} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 24% <u>6 órával a raltegravir előtt</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C _{12h} ↓ 50% raltegravir C _{max} ↓ 10% <u>6 órával a raltegravir után</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C _{12h} ↓ 49% raltegravir C _{max} ↓ 10% (kelátképződés fémkationokkal)	Az alumínium és magnézium tartalmú antacidumok csökkentik a raltegravir plazmaszintjét. A raltegravir együttadása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt.
kalcium-karbonát tartalmú antacidum (raltegravir 400 mg naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C _{12h} ↓ 32% raltegravir C _{max} ↓ 52% (kelátképződés fémkationokkal)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
Egyéb FÉMKATIONOK		
Vas-sók	Várhatóan: raltegravir AUC ↓ (fémsók kelátképződése)	Az egyidejűleg alkalmazott vas-sók várhatóan csökkentik a raltegravir plazmaszintjét. Amennyiben a vas-sók bevétele legalább két óra eltéréssel történik meg a raltegravir alkalmazásához képest, mérsékelhető ez a hatás.
H2-BLOKKOLÓK ÉS PROTONPUMPA-GÁTLÓK		
omeprazol (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12 h} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (fokozott szolubilitás)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
famotidin (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12 h} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (fokozott szolubilitás)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinil-ösztadiol Norelgesztromin (400 mg raltegravir naponta kétszer)	Etinil-ösztadiol AUC ↓ 2% Etinil-ösztadiol C _{max} ↑ 6% Norelgesztromin AUC ↑ 14% Norelgesztromin C _{max} ↑ 29%	Sem a raltegravir sem az (ösztrogén- és/vagy progeszteron-alapú) hormonális fogamzásgátlók dózismódosítása nem szükséges.
OPIOID ANALGETICUMOK		
metadon (400 mg raltegravir naponta kétszer)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Sem a raltegravir, sem a metadon esetében nem szükséges dózismódosítás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nagy mennyiségű adat – 400 mg raltegravir naponta kétszeri alkalmazása esetén az első trimeszterben lévő terhes nőknél (több mint 1000 leendő terhességből származó vizsgálati eredmény) – azt igazolja, hogy a raltegravirnak nincs malformatív toxikus hatása.

Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Közepes mennyiségű adat – 400 mg raltegravir naponta kétszeri alkalmazása esetén a második és/vagy harmadik trimeszterben lévő terhes nőknél (300–1000 leendő terhességből származó vizsgálati eredmény) – azt igazolja, hogy a raltegravirnak nincs föto/neonatalis toxikus hatása.

A naponta kétszer adott 400 mg raltegravir terhesség alatt klinikailag indokolt esetben alkalmazható.

Retrovírus elleni kezelés mellett létrejövő terhességek adatbázisa

Azon terhességek anyai és magzati kimenetelének figyelemmel kísérése érdekében, ahol a raltegravir véletlenül terhesség alatt került beadásra, létrehoztak egy retrovírus elleni kezelés mellett létrejövő terhességekkel kapcsolatos adatbázist. A kezelőorvosoknak ajánlott betegeiket regisztrálni ebben az adatbázisban.

Általános szabály, hogy amikor antiretrovirális szerek alkalmazásáról döntünk terhes nők HIV-fertőzésének kezelése, és következésképpen az újszülöttkori vertikális HIV-fertőződés kockázatának csökkentése érdekében, az állatkísérleti adatokat és a terhes nőknél megfigyelt klinikai tapasztalatokat kell figyelembe venni a magzatra vonatkozó biztonságosság meghatározásához.

Szoptatás

A raltegravir/a raltegravir metabolitjai oly mértékben választódik ki/választódnak ki a humán anyatejbe, hogy valószínűleg hatással van/vannak az anyatejjel táplált újszülött gyermekekre/csecsemőre. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok a raltegravir/a raltegravir metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Legfeljebb napi 600 mg/ttkg-os adagig, mely a javasolt humán dózis expozíciót 3-szoros mértékben meghaladó expozíciót eredményezett, nem mutatkozott a termékenységre gyakorolt hatás hím és nőstény patkányokban történő alkalmazás során.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Néhány esetben beszámoltak szédülésről raltegravirt tartalmazó protokoll alkalmazása során. A szédülés befolyásolhatja néhány beteg a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Randomizált klinikai vizsgálatokban a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirt fix vagy optimalizált alapterápiában adott kezelési sémákkal kombinációban alkalmazták korábban nem kezelt (N = 547) és korábban már kezelt (N = 462) felnőtteknél legfeljebb 96 hétig. További 531, korábban nem kezelt felnőtt kapott naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirt emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxil-fumaráttal legfeljebb 96 hétig. Lásd 5.1 pont.

A kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás, a hányinger és a hasi fájdalom voltak. A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás az immunrekonstitúciós szindróma és a kiütések voltak. A raltegravir szedésének mellékhatások miatt történő abbahagyásának aránya 5% vagy kevesebb volt a klinikai vizsgálatokban.

A rhabdomyolysis a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravir forgalomba hozatalát követő alkalmazás során nem gyakran jelentett súlyos mellékhatás volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat szervrendszerek szerinti besorolásban tartalmazza azokat a mellékhatásokat, amelyek a vizsgálóorvosok szerint okozati összefüggésben álltak (az önmagában vagy egyéb retrovírus elleni kezeléssel kombinációban adott) raltegravirral, valamint a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során megfigyelt mellékhatásokat is. A gyakorisági kategóriák: gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások Raltegravir (önmagában vagy egyéb ART-val kombinációban adva)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nem gyakori	herpes genitalis, folliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, herpesvírus-fertőzés, herpes zoster, influenza, nyirokcsomótályog, molluscum contagiosum, nasopharyngitis, felső légúti fertőzés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott típusú daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori	bőr papilloma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	anaemia, vashiányos anaemia, nyirokcsomó-fájdalom, lymphadenopathia, neutropenia; thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	immunrekonstitúciós szindróma, gyógyszer-túlérzékenység, túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	étvágycsökkenés cachexia, diabetes mellitus, dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, hyperglycemia, hyperlipidemia, hyperphagia, étváagnövekedés, polydipsia, testzsír rendellenesség
Pszichiátriai kórképek	Gyakori Nem gyakori	különös álmok, álmatlanság, rémálmok, rendellenes viselkedés, depresszió mentális zavarok, öngyilkossági kísérlet, szorongás, zavartság, hangulatromlás, major depresszió, elalvási problémák, megváltozott kedélyállapot, pánikroham, alvászavar, öngyilkossági gondolatok, öngyilkos magatartás (különösen azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi anamnézisben pszichiátriai betegség szerepel)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	szédülés, fejfájás, pszichomotoros hiperaktivitás amnesia, carpal tunnel-szindróma, cognitiv zavar, figyelemzavar, posturalis szédülés, dysgeusia, hypersomnia, hypaesthesia, letargia, memóriazavar, migrén, peripheriás neuropathia, paraesthesia, somnolentia, tensiós fejfájás, tremor, rossz alvásminőség
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	látáscsökkenés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori Nem gyakori	vertigo tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	palpitatio, sinus bradycardia, ventricularis extrasystolék
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	hőhullám, hypertonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	dysphonia, epistaxis, orrdugulás

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások Raltegravir (önmagában vagy egyéb ART-val kombinációban adva)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	hasi puffadás, hasi fájdalom, hasmenés, flatulencia, hányinger, hányás, dyspepsia gastritis, hasi discomfort, felhasi fájdalom, hasi érzékenység, anorectalis discomfort, szorulás, szájszárazság, epigastriális discomfort, erosív duodenitis, bőfőgés, gastroesophagealis reflux betegség, gingivitis, glossitis, odynophagia, acut pancreatitis, pepticus fekély, végbélvérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	hepatitis, hepaticus steatosis, alkoholos hepatitis, májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori Nem gyakori	kiütés acne, alopecia, dermatitis acneiforme, bőrszárazság, erythema, zsírvesztés az arcról, hyperhidrosis, lipoatrophia, szerzett lipodystrophia, lipohypertrophia, éjszakai izzadás, prurigo, pruritus, generalizált pruritus, macularis kiütés, maculopapularis kiütés, viszkető kiütés, bőr lesio, urticaria, xeroderma, Stevens–Johnson-szindróma, gyógyszer okozta kiütés eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	arthralgia, arthritis, hátfájás, lágyékfájdalom, mozgásszervi fájdalom, myalgia, nyakfájás, osteopenia, végtagfájdalom, tendinitis, rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	veseelégtelenség, nephritis, nephrolithiasis, nocturia, veseciszta, vesekárosodás, tubulointerstitialis nephritis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	erectilis dysfunctio, gynaecomastia, menopausalis tünetek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori Nem gyakori	asthenia, fáradtság, pyrexia mellkasi discomfort érzés, hidegrázás, arc oedema, a zsír szövet mennyiségének növekedése, idegesség, általános rossz közérzet, submandibularis terime, peripheriás oedema, fájdalom

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások Raltegravir (önmagában vagy egyéb ART-val kombinációban adva)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz, atípusos lymphocyták, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, a vér trigliceridszintjének emelkedése, emelkedett lipáz-szint, a vér hasnyálmirigy-amiláz szintjének emelkedése
	Nem gyakori	csökkent abszolút neutrofilszám, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint, a vér albuminszintjének csökkenése, a vér amilázszintjének emelkedése, a vér bilirubinszintjének emelkedése, a vér emelkedett koleszterinszintje, a vér kreatininszintjének emelkedése, emelkedett vércukorszint, a vér karbamidszintjének emelkedése, emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, az éhomi vércukorszint emelkedése, cukor jelenléte a vizeletben, a high density lipoprotein szintjének emelkedése, a nemzetközi normalizált arány (INR) értékének emelkedése, a low density lipoprotein szintjének emelkedése, csökkent thrombocyta-szám, vörösvértest jelenléte a vizeletben, a derék-körfogat növekedése, súlygyarapodás, csökkent fehérvérsejtszám
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövödmények	Nem gyakori	véletlen túlادagolás

A kiválasztott mellékhatások leírása

Korábban már kezelt és nem kezelt betegeknél, akik egyéb antiretrovirális készítményekkel együtt kezdték el a raltegravir-kezelést, daganatos megbetegedésekről számoltak be. Az egyes daganatos betegségek fajtái és aránya jellemző volt a súlyosan immunhiányos populációra. E vizsgálatok során a rák kifejlődésének kockázata hasonló volt a raltegravirt és a komparátor készítményt kapó csoportokban.

A raltegravir-kezelésben részesülő betegek laboratóriumi értékeiben 2-4-es fokozatú kreatin-kináz eltérés volt tapasztalható. Jelentettek myopathiát és rhabdomyolysist. Körültekintően kell eljárni azoknál a betegeknél, akik korábban myopathiában vagy rhabdomyolysisben szenvedtek, vagy akiknél jelen van bármilyen hajlamosító tényező, beleértve az olyan más gyógyszerek használatát, amelyek ezeket az állapotokat okozhatják (lásd 4.4 pont).

Jelentettek osteonecrosisos eseteket, különösképpen olyan betegeknél, akik általánosan ismert rizikófaktorokkal rendelkeztek, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedtek vagy hosszú távú kombinált retrovírus elleni kezelésben (Combination Antiretroviral Therapy, CART) részesültek. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

A kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

A következő klinikai mellékhatások mindegyike legalább egy alkalommal súlyos formában jelentkezett: herpes genitalis, anaemia, immunrekonstitúciós szindróma, depresszió, mentális zavarok, öngyilkossági kísérlet, gastritis, hepatitis, veseelégtelenség, véletlen túlادagolás.

Korábban már kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a raltegravirt és darunavirt tartalmazó kezelési protokoll mellett gyakrabban észlelték kiütést, mint a darunavir nélkül raltegravirt vagy a raltegravir nélkül darunavirt tartalmazó kezelési protokollok esetén. A vizsgálóorvos által a gyógyszerrel összefüggésbe hozhatónak ítélt kiütés hasonló arányban fordult elő. A kiütések expozícióra korrigált aránya (minden okozati kategóriában) sorrendben 10,9, 4,2 és 3,8 volt 100 betegévre vonatkoztatva, míg a gyógyszerrel összefüggő kiütések esetében ez az arány sorrendben 2,4, 1,1 és 2,3 volt 100 betegévre vonatkoztatva. A klinikai vizsgálatokban megfigyelt kiütések súlyossága az enyhétől a közepesig terjedt, és nem eredményezte a vizsgálat felfüggesztését (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B- és/vagy C-vírus-társfertőzésben szenvedő betegek

Klinikai vizsgálatokban 79 olyan beteg volt egyidejűleg hepatitis B-vírussal fertőzött, 84 olyan beteg volt egyidejűleg hepatitis C-vírussal fertőzött, és 8 olyan beteg volt egyidejűleg hepatitis B- és C-vírussal fertőzött, aki raltegravir-kezelést kapott egyéb HIV-1 elleni szerrel kombinációban. Általánosságban a raltegravir biztonságossági profilja hasonló volt a hepatitis B- és/vagy C-vírus társfertőzésben szenvedő betegekénél, mint a hepatitis B- és/vagy C-vírus társfertőzésben nem szenvedő betegekénél, habár a kóros GOT- (ASAT) és GPT- (ALAT) értékek aránya valamivel magasabb volt a hepatitis B- és/vagy a hepatitis C-vírus társfertőzésben szenvedők alcsoportjában.

A 96. héten a korábban már kezelt betegekénél a GOT, GPT (ASAT, ALAT) vagy a teljes bilirubin kiinduláskor mért értékeinek romlását jelző II. fokú vagy annál nagyobb mértékű laboratóriumi eltérések a raltegravirral kezelt, társfertőzött betegek 29%, 34% ill. 13%-ánál jelentkeztek, míg ezek az eltérések a többi raltegravirral kezelt beteg esetében 11%, 10% ill. 9%-ban fordultak elő. A 240. héten a korábban nem kezelt betegekénél a GOT, GPT (ASAT, ALAT) vagy a teljes bilirubin kiinduláskor mért értékeinek romlását jelző II. fokú vagy annál nagyobb laboratóriumi eltérések a raltegravirral kezelt, társfertőzött betegek 22%, 44% ill. 17%-ánál jelentkeztek, míg ezek az eltérések a többi raltegravirral kezelt beteg esetében 13%, 13% ill. 5%-ban fordultak elő.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők (2–18 éves korig)

A raltegravirt egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazva 126, előzőleg már antiretrovirális kezelésben részesült, HIV-1-gyel fertőzött, 2-18 éves gyermek és serdülőn vizsgálták az IMPAACT P1066 vizsgálatban (lásd 5.1 és 5.2 pont). A 126 betegből 96 kapta a raltegravir javasolt dózisát.

Ennél a 96 gyermeknél és serdülőnél a 48. hétig fellépő gyógyszerrel összefüggő mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a felnőtteknél megfigyeltékhez volt hasonló.

Egy beteg gyógyszerrel összefüggő klinikai mellékhatásként 3. fokozatú pszichomotoros hiperaktivitást, rendellenes viselkedést és álmatlanságot tapasztalt; egy betegnél pedig 2. fokozatú, súlyos, gyógyszerrel összefüggő allergiás kiütés lépett fel.

Egy betegnél gyógyszerrel összefüggő laboratóriumi rendellenességek (4. fokozatú GOT [ASAT] és 3. fokozatú GPT [ALAT]) léptek fel, melyek súlyosnak minősültek.

Csecsemők és kisgyermek (4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korig)

A raltegravirt egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazva 26, 4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korú, HIV-1-gyel fertőzött csecsemőnél és kisgyermeknél is vizsgálták az IMPAACT P1066 vizsgálatban (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Ennél a 26 csecsemőnél és kisgyermeknél a 48. hétig fellépő gyógyszerrel összefüggő mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltékhez.

Egy betegnél 3. fokozatú, súlyos, gyógyszerrel összefüggő allergiás kiütés lépett fel, amely a kezelés leállításához vezetett.

HIV-1 expozíció újszülötteknél

Az IMPAACT P1110 vizsgálatba (lásd 5.2 pont) a legalább 37 hetes gesztációs korú és a legalább 2 kg testtömegű csecsemők voltak beválaszthatóak. Tizenhat (16) újszülött kapott 2 adag Isentress-t a születés utáni első két hétben, és 26 újszülött kapott napi adagolásban Isentress-t 6 héten keresztül, a követés mindkét esetben 24 héten át tartott. Nem fordultak elő gyógyszerrel összefüggő klinikai mellékhatások, és a három, gyógyszerrel összefüggő laboratóriumi mellékhatást - az egyik egy átmeneti, 4-es fokozatú neutropenia volt (egy olyan vizsgálati alanyánál, aki az anyáról gyermekre történő átvitel megelőzéseként (PMTCT) zidovudint tartalmazó kezelést kapott), a másik kettő pedig bilirubinszint-emelkedés volt (egy 1-es fokozatú és egy 2-es fokozatú) - nem tekintették súlyosnak és olyanoknak, amely specifikus terápiát igényel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A raltegravir túlادagolásának kezelésével kapcsolatban nem áll rendelkezésre specifikus információ.

Túlادagolás esetén indokolt általános támogató intézkedéseket alkalmazni, tehát eltávolítani a fel nem szívódott anyagot az emésztőrendszerből, kórházi megfigyelést alkalmazni (beleértve elektrokardiogram készítését) és szükség esetén támogató kezelést kezdeni. Figyelembe kell venni, hogy a raltegravir klinikai használatban káliumsóként kerül alkalmazásra. A raltegravir dializálhatóságának mértéke ismeretlen.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírus elleni szerek, integráz inhibitorok, ATC kód: J05AJ01.

Hatásmechanizmus

A raltegravir egy integráz szál transzfer inhibitor, mely a humán immundeficiencia vírus (HIV-1) ellen hatásos. A raltegravir az integráz katalitikus aktivitását gátolja. Az integráz egy HIV által kódolt enzim, amely a vírusreplikációhoz szükséges. Az integráz gátlása megakadályozza a HIV genom kovalens inzertálódását és beépülését a gazdasejt genomjába. Ha a HIV genom nem képes beépülni, akkor nem képes az új fertőző vírusrészecskék termelését irányítani, így a beépülés gátlása megakadályozza a vírusfertőzés terjedését.

In vitro vírus elleni aktivitás

A raltegravir 31 ± 20 nM koncentrációja a HIV-1 replikáció 95%-os gátlását (IC₉₅) eredményezte (egy kezeletlen vírusfertőzött sejt kultúrához viszonyítva) humán T-limfoid sejt kultúrákban, amelyeket a sejt vonalhoz adaptált H9IIIB HIV-1 variánssal fertőztek meg. Emellett a raltegravir gátolta a vírusreplikációt a perifériás vérből nyert, mitogén-aktivált humán mononukleáris sejtekben, amelyeket a HIV-1 különböző primer klinikai izolátumaival fertőztek meg, köztük öt, nem-B altípusból származó, illetve a reverz transzkriptáz-inhibitorokra és proteáz-inhibitorokra rezisztens izolátumokkal. Egy egyciklusos fertőzés vizsgálatban a raltegravir 23 olyan HIV izolátum által történő fertőzést gátolt meg, melyek között 5, nem-B altípusú és 5, 5-12 nM IC₅₀ értékkel rendelkező, cirkuláló rekombináns forma volt.

Rezisztencia

Azon vírusok nagy része, amelyeket olyan betegekből izoláltak, akik nem reagáltak a raltegravir kezelésre, a vírus két vagy több mutációjának az integrázban történő megjelenése miatt magas szintű

raltegravir rezisztenciával rendelkezett. A legtöbb vírus a 155. aminosavon (N155 H-ra változott), a 148. aminosavon (Q148 H, K vagy R-re változott) vagy a 143. aminosavon (Y143 H, C vagy R-re változott) mutatott jellegzetes mutációt, további egy vagy több integráz mutáció mellett (pl.: L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). A jellegzetes mutációk csökkentik a vírusok raltegravirral szembeni érzékenységet, és a további mutációk megjelenése a raltegravir iránti érzékenység további csökkenését eredményezi. A rezisztencia kialakulásának esélyét csökkentő tényezők közé tartozott az alacsonyabb szintű kiindulási vírusterhelés és más aktív retrovírus elleni szerek használata. A raltegravirral szemben rezisztens mutációk általában rezisztenciát mutatnak az integráz szál transzfer inhibitor elvitegravirral szemben is. A 143. aminosavon jelentkező mutációk nagyobb rezisztenciát mutatnak a raltegravirral, mint az elvitegravirral szemben, valamint az E92Q mutáció nagyobb rezisztenciát mutat az elvitegravirral, mint a raltegravirral szemben. A 148. aminosavon mutáns vírusok egy vagy több egyéb, raltegravirra rezisztens mutációval együtt, szintén klinikailag jelentős rezisztenciát mutathatnak a dolutegravirral szemben.

Klinikai tapasztalat

A raltegravir hatásosságának bizonyítéka két, korábban antiretrovirális kezelést kapó, HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegeken végzett randomizált, kettős vak, placebokontrollos, vizsgálat (BENCHMRK 1 és BENCHMRK 2, 018-as és 019-es protokoll) 96. heti adatainak elemzésén, valamint egy antiretrovirális kezelésben korábban nem részesülő, HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegeken végzett randomizált, kettős vak, aktív kontrollos, vizsgálat (STARTMRK, 021-es protokoll) 240. heti adatainak elemzésén alapul.

Hatásosság

Korábban már kezelt felnőtt betegek

A BENCHMRK 1 és a BENCHMRK 2 (multicentrumos, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatok) 16 éves, vagy annál idősebb HIV-fertőzött, a három retrovírus elleni csoport (nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok, nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok, proteáz inhibitorok) mindegyikében legalább egy gyógyszerre dokumentáltan rezisztens betegek esetén értékelték a naponta kétszer adott 400 mg raltegravir biztonságosságát és retrovírus elleni aktivitását a placebóval szemben optimalizált alapkezelés mellett. A randomizálás előtt az optimalizált alapterápiát a vizsgáló a beteg terápiás anamnézise, valamint a kiindulási genotípusos és fenotípusos vírusrezisztencia teszt eredményei alapján választotta ki.

A betegek demográfiai jellemzői (nem, kor és rassz) és kiindulási értékei hasonlóak voltak a naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó és a placebo-kezelésben részesülő csoportban. A betegek előzetesen használt retrovírus elleni gyógyszereinek száma 12 (középérték), a kezelés időtartama pedig 10 év (középérték) volt. Az optimalizált alapkezelés alatt használt retrovírus elleni kezelések száma 4 (középérték) volt.

A 48. heti és 96. heti elemzések eredményei

A BENCHMRK 1 és BENCHMRK 2 vizsgálatban az ajánlott naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó betegek összesített, tartós eredményeit (48. és 96. hét) a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat
Hatásossági eredmények a 48. és 96. héten

Paraméter	48. hét		96. hét	
	Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)
BENCHMRK 1 és 2 összesítve				
HIV-RNS < 400 kópia/ml, a betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kópia/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 sejt/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Érzékenységi Érték (GSS) §				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 és afelett	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNS < 50 kópia/ml, a betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kópia/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 sejt/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Érzékenységi Érték (GSS) §				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 és afelett	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Átlagos CD4 sejt változás (95%-os CI), sejt/mm³				
Minden beteg [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kópia/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 sejt/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Érzékenységi Érték (GSS) §				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 és afelett	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] A vizsgálatból kiesők sikertelennek számítottak: azokat a betegeket, akik a vizsgálat befejezése előtt abbahagyták a kezelést, sikertelennek nyilvánították. A reagáló betegek százalékát és a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallumot közölték.

[‡] A 400 és 50 kópia/ml alatti HIV-RNS százalékos arányának prognosztikai tényezők szerinti elemzésébe a betegeket virológiai hatástalanság esetén is beszámították. Az átlagos CD4-változások számításakor virológiai hatástalanság esetén a kiindulási értékeket vették figyelembe.

[§] A Genotípusos Érzékenységi Érték az optimális alapkezelés részeként adott összes antivirális gyógyszer száma, amelyekkel szemben a betegből izolált vírus genotípusos szenzitivitást mutatott a genotípusos rezisztenciavizsgálatok alapján. Az enfuvirtid használatát az optimalizált alapkezelésben enfuvirtid-naív betegek körében az optimalizált alapkezelés egy aktív gyógyszereként vették figyelembe. Hasonlóképpen a darunavir használatát az optimalizált alapkezelésben darunavir-naív betegek körében az optimalizált alapkezelés egy aktív gyógyszereként vették figyelembe.

A raltegravir (a vizsgálatot be nem fejezők esetében hatástalanságként feldolgozva) a 16. héten a betegek 61,7%-ánál, a 48. héten a betegek 62,1%-ánál és a 96. héten a betegek 57,0%-ánál ért el HIV RNS < 50 kópia/ml értékű virológiai választ. Néhány betegnél a 16. és 96. hét között virális rebound lépett fel. A hatástalansággal összefüggő tényezők közé tartozik a magas kiindulási vírusterhelés és olyan optimalizált alapkezelés, mely nem tartalmazott legalább egy potens hatóanyagot.

Áttérés a raltegravirra

A SWITCHMRK 1 és 2 (032-es és 033-as protokollok) vizsgálatokban olyan HIV-fertőzött betegeket vizsgáltak, akik 200 mg lopinavirból + 50 mg ritonavirból (naponta kétszer 2 tabletta) és legalább 2 nukleozid reverz transzkriptáz-gátlóból álló szuppresszív kezelésben részesültek (szűrőkor mért RNS értékük < 50 kópia/ml HIV volt; és > 3 hónapja nem kellett változtatni a kezelési tervüket). Őket 1:1 arányban a következőképpen randomizálták: az egyik csoport folytatta, a naponta kétszer 2 tabletta lopinavir + ritonavir szedését (n=174 és n=178), a másik csoport a lopinavir + ritonavir helyett naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapott (n=174 és n=176). Nem kerültek kizárásra azok a betegek sem, akiknél előzőleg virológiai hatástalanságot figyeltek meg, és az előzetes antiretrovirális kezelések számát sem korlátozták.

E vizsgálatokat a 24. héten elvégzett elsődleges hatásossági elemzést követően leállították, mivel nem tudták kimutatni a raltegravirnak a lopinavir + ritonavir kombinációval szembeni non-inferioritását. A két vizsgálat adatai alapján a 24. héten a HIV RNS szuppresszió (kevesebb mint 50 kópia/ml) a raltegravir-csoportban a betegek 84,4%-ban, míg a lopinavir + ritonavir-csoportban a betegek 90,6%-ában maradt fenn (a vizsgálatot be nem fejezők=hatástalanság). A raltegravir két másik aktív hatóanyaggal történő együttes alkalmazásának szükségességéről lásd a 4.4 pontot.

Korábban nem kezelt felnőtt betegek

A STARTMRK (egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, aktív kontrollós) vizsgálat olyan HIV-fertőzött betegekben értékelte a naponta kétszer adott 400 mg raltegravir biztonságosságát és antiretrovirális aktivitását a lefekvéskor bevett 600 mg efavirenzzel összehasonlítva, akik > 5000 kópia/ml HIV RNS értékkel bírtak, és előzőleg nem részesültek ilyen irányú kezelésben (mindkét szert emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-fumarát kombinációval alkalmazva.). A randomizációs besorolás a HIV RNS-szintek felmérése ($\leq 50\,000$ kópia/ml; és $> 50\,000$ kópia/ml), ill. a hepatitis B- vagy C-státusz (pozitív vagy negatív) alapján történt.

A betegek demográfiai jellemzői (nem, kor és rassz) és kiindulási értékeik hasonlóak voltak a naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó és a lefekvés előtt 600 mg efavirenz-t kapó csoportban.

A 48. heti és 240. heti elemzések eredményei

Az elsődleges hatásossági végpontra vonatkozóan, azon betegek aránya, akik a 48. héten elérték a HIV RNS < 50 kópia/ml értéket, 241/280 (86,1%) volt a raltegravirt kapó csoportban, és 230/281 (81,9%) az efavirenzt kapó csoportban. A (raltegravir-efavirenz) kezelések közti különbség 4,2% volt 95%-os CI (-1,9; 10,3) mellett, mely bizonyítja, hogy a raltegravir non-inferior az efavirenzhez viszonyítva (non-inferioritás p-érték < 0,001). A 240. héten a (raltegravir-efavirenz) kezelések közti különbség 9,5% volt 95%-os CI (1,7; 17,3) mellett. A STARTMRK vizsgálat során a javasolt naponta kétszer 400 mg raltegravir dózist kapó betegek 48. heti és 240. heti eredményei a 3. táblázatban találhatók.

3. táblázat
Hatásossági eredmények a 48. és 240. héten

STARTMRK vizsgálat	48. hét		240. hét	
	Raltegravir 400 mg naponta kétszer (N = 281)	Efavirenz 600 mg lefekvés előtt (N = 282)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer (N = 281)	Efavirenz 600 mg lefekvés előtt (N = 282)
HIV-RNS < 50 kópia/ml, a betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kópia/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 sejt/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
B-törzs vírus altípus	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Nem B-törzs	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Átlagos CD4 sejt változás (95%-os CI), sejt/mm³				
Minden beteg [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kópia/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 sejt/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
B-törzs vírus altípus	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Nem B-törzs	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] A vizsgálatból kiesők sikertelennek számítottak: azokat a betegeket, akik a vizsgálat befejezése előtt abbahagyták a kezelést, sikertelennek nyilvánították. A reagáló betegek százalékát és a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallumot közölték.

[‡] A 400 és 50 kópia/ml alatti HIV-RNS százalékos arányának prognosztikai tényezők szerinti elemzésébe a betegeket virológiai hatástalanság esetén is beszámították. Az átlagos CD4 sejt-változások számításakor virológiai hatástalanság esetén a kiindulási értékeket vették figyelembe.

Megjegyzés: Az elemzés az összes rendelkezésre álló adaton alapul.

A raltegravirt és az efavirenzt emtricitabinnel (+) tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt alkalmazták.

Gyermekek és serdülők

2-18 éves gyermekek és serdülők

Az IMPAACT P1066 egy I/II. fázisú, nyílt, többcentrumos vizsgálat, mely a raltegravir farmakokinetikai profilját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát vizsgálja HIV-fertőzött gyermekek esetében. A vizsgálatba 126, korábban már kezelt, 2-18 éves gyermeket és serdülőt vontak be. A betegeket életkor szerint stratifikálták, először a serdülőket vonták be, majd ezt követően a fiatalabb gyermekeket. A betegek vagy a 400 mg tabletta gyógyszerformát (6-18 éves korig) vagy a rágótabletta gyógyszerformát (2 éves-kevesebb, mint 12 éves korig) kapták. A raltegravirt optimalizált alapkezelés mellett alkalmazták.

A kezdeti dóziskereső szakasz intenzív farmakokinetikai értékelést foglalt magában. A dózisválasztás alapjául a felnőtteknél megfigyelthez hasonló raltegravir plazmaexpozíció és minimális plazmakoncentráció elérése és az elfogadható rövid távú biztonságosság szolgált. A dózisválasztást követően további betegeket vontak be a hosszú távú biztonságosság, tolerálhatóság és hatásosság értékelése érdekében. A 126 betegből 96 a raltegravir javasolt dózisát kapta (lásd 4.2 pont).

4. táblázat

Az IMPAACT P1066 vizsgálat kiindulási jellemzői, valamint a 24. és 48. hét hatásossági eredményei
(2-18 éves kor)

Paraméter	Végső dózis populáció	
	N=96	
Demográfiai adatok		
Életkor (év), középérték [korcsoport]	13 [2 – 18]	
Férfi	49%	
Rassz		
Kaukázusi	34%	
Fekete bőrű	59%	
Kiindulási jellemzők		
Plazma HIV-1 RNS (log ₁₀ kópia/ml), átlag [tartomány]	4,3 [2,7 – 6]	
CD4-sejtszám (sejt/mm ³), középérték [tartomány]	481 [0 – 2361]	
CD4 százalékos arány, középérték [tartomány]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNS >100 000 kópia/ml	8%	
CDC HIV kategória B vagy C	59%	
Korábbi ART alkalmazás osztály szerint		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Válasz	24. hét	48. hét
A kiindulási értékhez képest ≥1 log ₁₀ HIV RNS csökkenést vagy <400 kópia/ml értéket ért el	72%	79%
Elérte a HIV RNS <50 kópia/ml értéket	54%	57%
(%)-ban mért átlagos CD4-sejtszám-növekedés a kiindulási értékhez képest	119 sejt/mm ³ (3,8%)	156 sejt/mm ³ (4,6%)

Csecsemők és kisgyermekek (4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korig)

Az IMPAACT P1066 vizsgálatban 4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korú, olyan HIV-fertőzött csecsemők és kisgyermekek is részt vettek, akik korábban antiretrovirális terápiában részesültek akár az anyáról gyermekre történő átvitel megelőzésére szolgáló profilaxisként és/vagy a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott kombinációs antiretrovirális terápiaként. A raltegravirt granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formájában, étkezéstől függetlenül alkalmazták, optimalizált alapkezelés mellett, mely a betegek kétharmadánál lopinavirt és ritonavirt tartalmazott.

5. táblázat

Az IMPAACT P1066 vizsgálat kiindulási jellemzői, valamint a 24. és 48. hét hatásossági eredményei
(4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korúak)

Paraméter	N=26	
Demográfiai adatok		
Életkor (hét), középérték [korcsoport]	28 [4 - 100]	
Férfi	65%	
Rassz		
Kaukázusi	8%	
Fekete bőrű	85%	
Kiindulási jellemzők		
Plazma HIV-1 RNS (log ₁₀ kópia/ml), átlag [tartomány]	5,7 [3,1 - 7]	
CD4-sejtszám (sejt/mm ³), középérték [tartomány]	1400 [131 - 3648]	
CD4 százalékos arány, középérték [tartomány]	18,6% [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNS >100 000 kópia/ml	69%	
CDC HIV kategória B vagy C	23%	
Korábbi ART alkalmazás osztály szerint		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Válasz	24. hét	48. hét
A kiindulási értékhez képest ≥1 log ₁₀ HIV RNS csökkenést vagy <400 kópia/ml értéket ért el	91%	85%
Elérte a HIV RNS <50 kópia/ml értéket	43%	53%
(%)-ban mért átlagos CD4-sejtszám-növekedés a kiindulási értékhez képest	500 sejt/mm ³ (7,5%)	492 sejt/mm ³ (7,8%)
Virológiai hatástalanság	24. hét	48. hét
Nem reagáló	0	0
Rebounder	0	4
Elérhető genotípus szám*	0	2

*Egy betegnél mutáció jelentkezett a 155. pozícióban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A raltegravirt egyszeri, szájon át adott dózisban, éhgyomorra kapó egészséges önkénteseknél végzett vizsgálatok alapján a raltegravir gyorsan felszívódik, a t_{max} hozzávetőlegesen 3 órával a bevétel után alakul ki. A raltegravir AUC- és C_{max} -értéke a 100 mg – 1600 mg közötti dózistartományon belül dózisarányosan növekszik. A raltegravir C_{12h} -értéke a 100 mg – 800 mg dózistartományon belül dózisarányosan nő, míg a 100 mg - 1600 mg dózistartományon belül a dózisaránynál kissé kevésbé nő. A dózisarányosság betegeknél nem került megállapításra.

Naponta kétszeri adagolásnál a farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi állapot gyorsan beáll, hozzávetőlegesen az adagolás első 2 napján. Az AUC- és C_{max} -értékekben kismértékű akkumuláció lép fel vagy nincs akkumuláció, a C_{12h} -értékben kismértékű akkumuláció mutatkozott. A raltegravir abszolút biohasznosulása nem került megállapításra.

A raltegravir bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A raltegravir kulcsfontosságú biztonságossági és hatásossági vizsgálatokban ételtől függetlenül került beadásra a HIV-fertőzött betegeknek. A raltegravir több dózisának beadása egy közepes zsírtartalmú étkezést követően nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a raltegravir AUC-értékét, a növekedés 13%-os volt az éhomi bevételhez képest. A raltegravir C_{12h} -értéke 66%-kal, és C_{max} -értéke 5%-kal volt magasabb egy közepes zsírtartalmú étkezést követően az éhomihoz képest. A raltegravir AUC és C_{max} -értékeit egy magas zsírtartalmú étkezést követő adagolás hozzávetőlegesen kétszeresére emeli, a C_{12h} -értéket pedig 4,1-szeresére. A raltegravir beadása alacsony zsírtartalmú étkezést követően az AUC értéket 46%-kal, a C_{max} -értéket pedig 52%-kal csökkentette, a C_{12h} -érték alapvetően változatlan maradt. Az étel növelni látszik a farmakokinetikai variabilitást az éhomi értékekhez képest.

Összességében a raltegravir farmakokinetikájában jelentős variabilitás volt megfigyelhető. A BENCHMRK 1 és 2 vizsgálatban megfigyelt C_{12h} esetén a variációs együttható (coefficient of variation, CV) az alanyok közötti variabilitásra = 212% és a CV az alanyokon belüli variabilitásra = 122%. A variabilitás oka lehet az a különbség, amely az étellel és más gyógyszerekkel való együttlésben mutatkozik.

Eloszlás

A raltegravir megközelítőleg 83%-ban kötődik a humán plazmafehérjéhez a 2 és 10 μM közötti koncentrációtartományban.

A raltegravir könnyen átmegy a placentán patkányokban, de nem jutott be az agyba értékelhető mértékben.

Két, HIV-1-gyel fertőzött betegekkel végzett vizsgálatban, melyek során a betegek naponta kétszer 400 mg raltegravirt kaptak, a raltegravir könnyen kimutatható volt a cerebrospinalis folyadékban. Az első vizsgálatban ($n=18$) a cerebrospinalis folyadékban kimutatható koncentrációjának középértéke a vonatkozó plazmakoncentráció 5,8%-a volt (1% - 53,5% tartomány). A második vizsgálatban ($n=16$) a cerebrospinalis folyadékban kimutatható koncentrációjának középértéke a vonatkozó plazmakoncentráció 3%-a volt (1% - 61% tartomány). Ezek a középérték-arányok hozzávetőleg 3-6-szor alacsonyabbak, mint a plazma raltegravir szabad frakciója.

Biotranszformáció és kiválasztás

A raltegravir látszólagos terminális felezési ideje megközelítőleg 9 óra, ahol is az α -fázis felezési ideje rövidebb (~1 óra), amely az AUC nagy részéért felelős. Radioaktív izotóppal jelzett raltegravir egyszeri, szájon át adott dózisának beadását követően a dózis hozzávetőlegesen 51%-a ürült ki a széklettel, és 32%-a a vizelettel. A székletben csak a raltegravir volt jelen, aminek nagy része valószínűleg a raltegravir-glükuronid hidrolíziséből származik, ami az epébe választódik ki, amint azt a preklinikai vizsgálatokban tanulmányozott fajoknál megállapították. Két összetevő, nevezetesen a raltegravir és a raltegravir-glükuronid, kimutatható volt a vizeletben, és hozzávetőlegesen a dózis 9 és 23%-át tették ki. A legnagyobb mennyiségben keringő összetevő a raltegravir volt, és hozzávetőlegesen a teljes radioaktivitás 70%-át adta, a plazma maradék radioaktivitását a raltegravir-glükuronid tette ki. Azok a vizsgálatok, amelyekben izoforma-szelektív kémiai inhibitorokat és cDNS-expresszált UDP-glükuroniltranszferázt (UGT) használtak, azt mutatják, hogy az UGT1A1 a fő enzim, amely a raltegravir-glükuronid kialakulásáért felelős. Így az adatok azt jelzik, hogy a raltegravir kiürülésének legfőbb mechanizmusa emberben az UGT1A1-mediált glükuronidáció.

UGT1A1 polimorfizmus

Egy összehasonlító elemzésben, amelyben 30, *28/*28 genotípusú személyt hasonlítottak össze 27, vad típusú genotípussal rendelkező személlyel, az AUC geometriai átlagértéke (90%-os CI) 1,41 (0,96; 2,09) volt, a C_{12h} geometriai átlagértéke pedig 1,91 (1,43; 2,55). Dózismódosításra nincs szükség genetikai polimorfizmus miatt csökkent UGT1A1-aktivitással bíró alanyoknál.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Egy egészséges felnőtt önkéntesen végzett gyógyszerforma-összehasonlító vizsgálat alapján a rágótabletta és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz orális biohasznosulása magasabb a 400 mg-os tablettáénál. Ebben a vizsgálatban a rágótabletta magas zsírtartalmú étellel együtt történő bevételével az éhomi bevételhez képest átlagosan 6%-os csökkenéshez vezetett az AUC, 62%-os csökkenéshez a C_{max} és 188%-os növekedéshez a C_{12h} értékekben. A rágótabletta magas zsírtartalmú étellel együtt történő bevételével nem változtatja meg a raltegravir farmakokinetikáját klinikailag számottevő mértékben, és a rágótablettát ételtől függetlenül lehet szedni. Az étkezés hatását a granulátumra belsőleges szuszpenzióhoz nem vizsgálták.

A 6. táblázat a 400 mg-os tablettát, a rágótablettát, és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz farmakokinetikai paramétereit tünteti fel testtömeg alapján.

6. táblázat

Raltegravir farmakokinetikai paraméterek, IMPAACT P1066, a 4.2 pontban szereplő adagok beadását követően (kivéve az újszülötteket)

Testtömeg	Gyógyszerforma	Adag	N*	Geometriai átlag (%CV†) AUC _{0-12h} (μM•h)	Geometriai átlag (%CV†) C _{12h} (nM)
≥25 kg	Filmtabletta	400 mg naponta kétszer	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Rágótabletta	Testtömegfüggő adagolás, ld. adagolási táblázat a rágótablettához	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 kg - kevesebb mint 25 kg	Rágótabletta	Testtömegfüggő adagolás, ld. adagolási táblázat a rágótablettához	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 kg - kevesebb mint 20 kg	Belsőleges szuszpenzió	Testtömegfüggő adagolás, ld. adagolási táblázat a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz	19	24,5 (43%)	113 (69%)
*A végső javasolt adagnál intenzív farmakokinetikai (FK) eredményeket mutató betegek száma. †Geometriai variációs együttható.					

Idősek

Az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a raltegravir farmakokinetikájára a vizsgált korcsoportban (19 és 84 év között, ahol kevés személy volt 65 év felett) egészséges vizsgálati alanyoknál és HIV-1 fertőzött betegeknél.

Nem, rassz és BMI

Felnőtteknél nem voltak klinikailag jelentős eltérések a nem, a rassz és a testtömegindex (body mass index, BMI) tekintetében.

Vesekárosodás

A gyógyszer változatlan formában történő vesén keresztüli kiválasztása a kiürülés kevésbé jelentős útja. Felnőtteknél nem volt klinikailag fontos farmakokinetikai eltérés a súlyos veseelégtelenségben szenvedő és az egészséges alanyok között (lásd 4.2 pont). Mivel a raltegravir dializálhatóságának mértéke ismeretlen, a dialízis előtti gyógyszeradás kerülendő.

Májkárosodás

A raltegravir elsődlegesen májban történő glükuronidáción keresztül ürül ki. Felnőtteknél nem volt klinikailag jelentős farmakokinetikai eltérés a közepes elégtelenségben szenvedő és az egészséges alanyok között. A súlyos májelégtelenség hatásait a raltegravir farmakokinetikájára nem vizsgálták (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A raltegravir nem-klinikai hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, fejlődésre kifejtett toxicitási és gyermekkori toxicitási – vizsgálatait egereken, patkányokon, kutyákon és nyulakon végezték el. A klinikai expozíciós szinteket jóval meghaladó expozíciós szinteken jelentkező hatások nem jelentenek különleges kockázatot humán vonatkozásban.

Mutagenitás

Nem mutattak ki mutagenitást vagy genotoxicitást *in vitro* mikróbas mutagenézis (Ames) vizsgálatokban, *in vitro* alkáli elúciós DNS-töréskeresztben és *in vitro*, valamint *in vivo* kromoszóma aberráció-vizsgálatokban.

Karcinogenitás

A raltegravir egy egereken végzett karcinogenitási vizsgálata nem igazolt karcinogén potenciált. A legmagasabb adagok mellett, azaz 400 mg/ttkg/nap a nőstényeknél, és 250 mg/ttkg/nap a hímeknél, a szisztémás expozíció a naponta kétszer adott 400 mg klinikai dózissal tapasztalhatóhoz hasonló volt. Patkányokban orr/orrgarat tumorokat (squamosus sejtes carcinoma) találtak napi 300 és 600 mg/ttkg dózissal a nőstényeknél, illetve napi 300 mg/ttkg dózissal a hímeknél. Az ilyen típusú neoplasia az orális gyomorszonda-táplálással történő gyógyszeradagolás közben az orr/orrgarat nyálkahártyára lerakódott és/vagy a belélegzett gyógyszer, és az ennek következtében kialakuló krónikus irritáció és gyulladás következménye lehet. Valószínűleg ez a tervezett klinikai alkalmazás szempontjából korlátozott jelentőséggel bír. A mellékhatást még nem okozó szintnél a szisztémás expozíció mértéke hasonló volt a naponta kétszer alkalmazott 400 mg-os klinikai dózissal tapasztaltakhoz. A mutagenitás és klasztogenitás értékelésére végzett standard genotoxicitási vizsgálatok negatívak lettek.

Fejlődési toxicitás

A raltegravir nem bizonyult teratogénnek patkányok és nyulak fejlődési toxicitás vizsgálata során. Patkányoknál a normális fejlődési folyamattól való eltérés, a többletbordákkal születés incidenciájának kismértékű emelkedése volt megfigyelhető olyan almokból származó foetusoknál, ahol a raltegravir expozíció az $AUC_{0-24\text{ h}}$ -érték alapján az ajánlott humán dózis melletti humán expozíció hozzávetőlegesen 4,4-szerese volt. Fejlődési toxicitás nem volt megfigyelhető az ajánlott humán dózis melletti humán expozíció 3,4-szeresénél. Nyulaknál hasonló jelenségek nem voltak megfigyelhetők.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

- Mikrokristályos cellulóz
- Laktóz-monohidrát
- Vízmentes kalcium-hidrogénfoszfát
- Hipromellóz 2208
- Poloxamer 407
- Nátrium-sztearil-fumarát
- Magnézium-sztearát

Filmbevonat

- Polivinil-alkohol
- Titán-dioxid
- Polietilén-glikol 3350
- Talkum
- Vörös vas-oxid
- Fekete vas-oxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt a nedvességmegkötővel együtt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE)-ből készült, gyermekbiztonsági polipropilén zárókupakkal, indukciós zárófoliával és nedvességmegkötő szilikagéllel ellátott tartály.

Kétféle kiszerelés létezik: 1 db, 60 tablettát tartalmazó tartály, és 180 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (3 db, egyenként 60 tablettát tartalmazó tartály).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. december 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. május 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 600 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg raltegravirt tartalmaz (kálium formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

5,72 mg laktózt tartalmaz 600 mg-os tablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sárga színű, ovális, 19,1 mm × 9,7 mm × 6,1 mm-es, egyik oldalán „242” jelöléssel és MSD vállalati logóval ellátva, a másik oldalán jelöletlen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az ISENTRESS 600 mg-os filmtabletta egyéb retrovírus elleni gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva felnőttek valamint legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők humán immundeficiencia vírus-fertőzésének (HIV-1) kezelésére javallott (lásd 4.2, 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Az ISENTRESS-t egyéb aktív retrovírus elleni kezelésekkel (antiretroviral therapy, ART) kombinációban kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Felnőttek, gyermekek és serdülők

A javasolt adag naponta egyszer 1200 mg (két 600 mg-os tablettát) felnőtt és (legalább 40 kg testtömegű) gyermek és serdülő, korábban nem kezelt betegeknél vagy virológiailag szuppresszált, kezdő kezelésként naponta kétszer 400 mg ISENTRESS-t kapó betegeknél.

További elérhető gyógyszerformák és hatásösszegek:

Az ISENTRESS 400 mg-os tablettát formájában is elérhető naponta kétszeri alkalmazásra HIV-fertőzött felnőtteknek vagy legalább 25 kg testtömegű gyermekeknek és serdülőknek. Nem szabad a 400 mg-os tablettát a napi 1200 mg-os adag beadására alkalmazni (olvassa el a 400 mg-os tablettát alkalmazási előírását).

Az ISENTRESS rágótablettát formájában, illetve granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formájában is elérhető. További adagolási információkat lásd még a rágótablettát és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírásaiban.

A raltegravir biztonságosságát és hatásosságát koraszülött (< 37 terhességi hét) és alacsony születési súlyú (< 2000 g) újszülöttek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok ebben a betegcsoportban, és nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

A rágótabletta legnagyobb adagja naponta kétszer 300 mg. Mivel a gyógyszerformák eltérő farmakokinetikai profillal rendelkeznek, a 400 mg-os tabletta vagy a 600 mg-os tabletta sem a rágótablettával sem a granulátummal belsőleges szuszpenzióhoz nem helyettesíthető (lásd 5.2 pont). A rágótablettákat és a granulátumot belsőleges szuszpenzióhoz HIV-fertőzött serdülőknél (12-18 év) vagy felnőtteknél nem vizsgálták.

Idősek

Idősek esetében korlátozott információ áll rendelkezésre a raltegravir alkalmazásával kapcsolatban (lásd 5.2 pont). Ennek megfelelően az ISENTRESS-t ebben a betegcsoportban körültekintően kell alkalmazni.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében dózismódosításra nincs szükség (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes mértékű májkárosodás esetén dózismódosításra nincs szükség. A raltegravir biztonságosságát és hatásosságát súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetében nem igazolták. Ennek megfelelően az ISENTRESS-t körültekintően kell alkalmazni súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A 600 mg-os ISENTRESS filmtablettát nem szabad alkalmazni 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A 600 mg-os ISENTRESS tabletták – 1200 mg-os naponta egyszeri adagként alkalmazva – étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehetők.

A farmakokinetikai jellemzőkben várhatóan végbemenő változások miatt nem szabad szétrágni, összetörni vagy eltörni a tablettákat.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a jelenleg alkalmazott retrovírus elleni terápia nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést és nem bizonyított, hogy megakadályozza a HIV, fertőzött vérrel történő áttérjedését másokra.

A raltegravir a rezisztencia szempontjából viszonylag alacsony genetikai korláttal rendelkezik, ezért a raltegravirt, amikor lehetséges, mindig két másik, aktív retrovírus elleni kezeléssel együttesen kell alkalmazni, hogy a virológiai hatástalanság és a rezisztencia kialakulásának lehetősége minimalizálható legyen (lásd 5.1 pont).

Korábban nem kezelt betegekben a raltegravir használatára vonatkozó klinikai vizsgálati adatok csak a raltegravir és két nukleotid reverz transzkriptáz-gátló (NRTI) (emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát) együttes alkalmazására korlátozódnak.

Depresszió

Beszámoltak depresszióról, ide értve az öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást, főként olyan betegeknél, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel a kórtörténetében. Körültekintően kell eljárni az olyan betegeknél, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel a kórtörténetében.

Májkárosodás

Súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetében a raltegravir biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg. Ennek megfelelően a raltegravirt körültekintően kell alkalmazni súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Fennálló májműködési zavarban, beleértve a krónikus hepatitiszt, szenvedő betegeknél nagyobb gyakorisággal alakul ki kóros májfunkciós eltérés a kombinált retrovírus elleni terápia során, és az általános gyakorlatnak megfelelően megfigyelés alatt kell őket tartani. Ha a májbetegség súlyosbodása bizonyossá válik, meg kell fontolni a terápia megszakítását vagy abbahagyását.

A krónikus B vagy C típusú hepatitiszben szenvedő és kombinált retrovírus elleni kezelésben részesülő betegek fokozottan ki vannak téve a súlyos és potenciálisan végzetes, májjal kapcsolatos mellékhatások kockázatának.

Osteonecrosis

Bár az etiológiájában több tényező játszik szerepet (úgy mint kortikoszteroid-használat, alkoholfogyasztás, súlyos immunszuppresszió, magasabb testtömegindex), az osteonecrosis eseteit mégis olyan betegeknél jelentették nagyobb számban, akiknek előrehaladott HIV-fertőzése volt és/vagy hosszan tartó, kombinált retrovírus elleni terápiában részesültek. A betegeket tájékoztatni kell, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmat, ízületi merevséget vagy mozgásbeli nehézséget tapasztalnak.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált retrovírus elleni terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium-fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* (korábbi nevén *Pneumocystis carinii*) okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Atazanavir

A naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir atazanavirral történő együttes alkalmazása emelkedett raltegravir plazmaszinteket eredményezett, ezért az együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Tipranavir/ritonavir

A naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir tipranavirral/ritonavirral történő együttes alkalmazása csökkent raltegravir minimális plazmaszinteket eredményezhet, ezért az együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Antacidumok

A naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir kalcium-karbonáttal és alumínium/magnézium tartalmú antacidumokkal történő együttes alkalmazása csökkent raltegravir plazmaszinteket eredményezett, ezért az együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Erős gyógyszermetabolizáló enziminduktorok

Az erős gyógyszermetabolizáló enziminduktorokat (pl. rifampicin) nem vizsgálták az 1200 mg-os naponta egyszer alkalmazott raltegravirral, de csökkent raltegravir minimális plazmaszinteket eredményezhet, ezért az 1200 mg-os naponta egyszer alkalmazott raltegravirral történő együttes alkalmazás nem javasolt.

Myopathia és rhabdomyolysis

Jelentettek myopathiát és rhabdomyolysist. Azoknál a betegeknél, akik korábban myopathiában vagy rhabdomyolysisben szenvedtek, vagy akiknél jelen van bármilyen hajlamosító tényező, beleértve más gyógyszerek használatát, amelyek ezeket az állapotokat okozhatják, körültekintően kell eljárni (lásd 4.8 pont).

Súlyos bőr- és túlérzékenységi reakciók

Súlyos, potenciálisan életveszélyes és halálos kimenetelű bőrreakciókat jelentettek olyan betegeknél, akik raltegravirt szedtek; az esetek többségében olyan egyéb gyógyszerekkel egyidejűleg, melyek összefüggésbe hozhatóak ezekkel a reakciókkal. Stevens–Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis esetek is előfordultak ezek között. Beszámoltak túlérzékenységi reakciókról is, melyek jellemzői a kiütések, szisztémás eltérések és időnként szervi dysfunctio – ideértve a májelégtelenséget – voltak. A raltegravir és egyéb gyanúsítható szerek szedését azonnal abba kell hagyni, ha súlyos bőrreakciók okozta panaszok vagy tünetek, illetve túlérzékenységi reakciók lépnek fel (melyek többek között, de nem kizárólag, az alábbiakat foglalják magukba: súlyos bőrkiütés vagy lázzal, általános rossz közérzettel, fáradtsággal, izom- vagy ízületi fájdalmakkal, hólyagokkal, orális laesióval, kötőhártya-gyulladással, arc-oedemával, hepatitisszel, eosinophiliával, angiooedemával együtt járó kiütések). A beteg klinikai állapotát – ideértve a hepaticus aminosztransferázok szintjét is – figyelemmel kell kísérni, és meg kell kezdeni a szükséges terápiát. Ha a súlyos bőrkiütés fellépését követően a raltegravir vagy más gyanúsítható szerekkel történő kezelés leállítása késedelmet szenved, életveszélyes reakció alakulhat ki.

Kiütések

Olyan, korábban már kezelt betegeknél, akik raltegravirt és darunavirt tartalmazó kezelésben részesültek, gyakrabban fordult elő kiütés, mint a raltegravirt darunavir nélkül vagy a darunavirt raltegravir nélkül kapó betegeknél (lásd 4.8 pont).

Laktóz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

In vitro, a raltegravir az OAT1 ($IC_{50} = 109 \mu M$) és OAT3 ($IC_{50} = 18,8 \mu M$) organikus anion-transzporter gyenge inhibitora. A naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir és szenzitív OAT1 és/vagy OAT3 szubsztrátok együttes alkalmazásakor körültekintés javasolt.

Az *in vitro* vizsgálatok alapján a raltegravir nem szubsztrátja a citokróm P450 (CYP) enzimeknek, nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A enzimeket, nem gátolja az UDP-glükuroniltranszferáz (UGT) 1A1 és 2B7 enzimeket, nem indukálja a CYP3A4 enzimet, és nem inhibitora a P-glikoproteinnak (P-gp), az emlőrák-rezisztencia fehérjének (BCRP), az OATP1B1 és OATP1B3 organikus anion-transzporter polipeptidnek, az OCT1 és OCT2 organikus kation-transzporternek vagy a MATE1 és MATE2-K multidrog és toxin extrúzió fehérjének. Ezen

adatok alapján nem várható, hogy a raltegravir hatással lenne azon gyógyszerek farmakokinetikájára, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy transzportereknek szubsztrátjai.

In vitro és *in vivo* vizsgálatok alapján a raltegravir legfőképpen egy UGT1A1-mediált glükuronidációs metabolizációs folyamaton keresztül választódik ki.

A raltegravir farmakokinetikájában jelentős inter- és intra-individuális variabilitást figyeltek meg.

A raltegravir hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

A naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirral végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatok során a raltegravirnak nem volt klinikailag jelentős hatása az etravirin, a maravirok, a tenofovir-dizoproxil-fumarát, a hormonális fogamzásgátlók, a metadon, a midazolám vagy a boceprevir farmakokinetikájára. Ezek az eredmények kiterjeszthetők a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirra és ezeknél a hatóanyagoknál nincs szükség dózismódosításra

Néhány vizsgálatban a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravir és a darunavir együttes alkalmazása enyhe, ám klinikailag jelentéktelen csökkenést eredményezett a darunavir plazmakoncentrációiban. A naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirnál tapasztalt hatás mértéke alapján várható, hogy a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir valószínűleg nem gyakorol a darunavir plazmakoncentrációkra klinikailag jelentős hatást.

Más gyógyszerek hatása a raltegravir farmakokinetikájára

Gyógyszermetabolizáló enziminduktorok

Az erős UGT1A1-induktor gyógyszereknek, mint például a rifampicinnek a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirra gyakorolt hatása ismeretlen, azonban az együttes alkalmazás a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirnál megfigyelt minimális koncentrációknál jelentkező csökkenés alapján valószínűleg csökkenti a raltegravir minimális szintjeit, ezért a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirral történő együttes alkalmazás nem javasolt. Az egyéb erős gyógyszermetabolizáló enziminduktorok, mint például a fenitoin és a fenobarbitál, UGT1A1 enzimre gyakorolt hatása ismeretlen, ezért a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirral történő együttes alkalmazás nem javasolt. Gyógyszerinterakciós vizsgálatokban az efavirenznek nem volt klinikailag jelentős hatása a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir farmakokinetikájára, ezért egyéb, kevésbé erős induktorok (pl. efavirenz, nevirapin, rifabutin, glükokortikoidok, orbáncfű, pioglitazon) a raltegravir ajánlott dóziséval alkalmazhatóak.

UGT1A1 inhibitorok

A naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir atazanavirral történő együttes alkalmazása jelentősen emelkedett raltegravir plazmaszinteket eredményezett, ezért a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir és az atazanavir együttes alkalmazása nem javasolt.

Antacidumok

A naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir alumínium/magnézium és kalcium-karbonát tartalmú antacidumokkal történő együttes alkalmazása várhatóan a raltegravir minimális plazmaszintjeinek klinikailag jelentős csökkenését eredményezi. Az eredmények alapján az alumínium/magnézium és kalcium-karbonát tartalmú antacidumok a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirral történő együttes alkalmazása nem javasolt.

Gyomor pH-t növelő szerek

A ONCEMRK (292-es protokoll) vizsgálatból származó populációs farmakokinetikai elemzés azt igazolta, hogy a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir protonpumpa gátlókkal vagy H₂-blokkolókkal történő együttes alkalmazása a raltegravir farmakokinetikájában nem eredményezett klinikailag jelentős változásokat. Hasonló hatásossági és biztonságossági eredményeket értek el ezen gyomor pH-t módosító szerek hiányában, illetve megléte esetén. Ezen adatok alapján a protonpumpa gátlók és H₂-blokkolók együtt alkalmazhatóak a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirral.

További tényezők

Nem végeztek vizsgálatot a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg (2×600 mg) raltegravirral együtt adott ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir vagy etravirin gyógyszerköcsönhatásainak értékelésére. Míg a raltegravir expozíció változásának mértéke a ritonavirnak, a boceprevirnek vagy az etravirinnek a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirra gyakorolt hatása miatt kicsi volt, a tipranavir/ritonavir hatása miatti változás nagyobb volt (GMR [geometriai átlagérték] $C_{min}=0,45$; GMR AUC=0,76). A naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir és a tipranavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt.

A naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirral végzett korábbi vizsgálatok szerint a tenofovir-dizoproxil-fumarát (az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát egyik összetevője) növelte a raltegravir expozícióját. A naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir biohasznosulását az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát 12%-kal igazoltan növelte, azonban ennek hatása klinikailag nem számottevő. Ennél fogva az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát és a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir együttes alkalmazása megengedett.

Valamennyi interakciós vizsgálatot felnőtteken végeztek.

A naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirral átfogó gyógyszerinterakciós vizsgálatokat végeztek, a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirral pedig korlátozott számú gyógyszerinterakciós vizsgálatot végeztek.

Az 1. táblázatban szerepel valamennyi rendelkezésre álló interakciós vizsgálati adat, valamint az együttadásra vonatkozó ajánlások.

1. táblázat

Farmakokinetikai interakciós adatok

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
RETROVÍRUS ELLENI SZEREK		
<i>Proteáz-inhibitorok (PI)</i>		
atazanavir /ritonavir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC $\uparrow$ 41% raltegravir C_{12h} $\uparrow$ 77% raltegravir C_{max} $\uparrow$ 24% (UGT1A1-gátlás)	A raltegravir (400 mg naponta kétszer) dózismódosítása nem szükséges
atazanavir (1200 mg raltegravir egyszeri adag)	raltegravir AUC $\uparrow$ 67% raltegravir C_{24h} $\uparrow$ 26% raltegravir C_{max} $\uparrow$ 16% (UGT1A1 gátlás)	A raltegravirral (1200 mg naponta egyszer) történő együttes alkalmazás nem javasolt.
tipranavir /ritonavir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC $\downarrow$ 24% raltegravir C_{12h} $\downarrow$ 55% raltegravir C_{max} $\downarrow$ 18% (UGT1A1-indukció)	A raltegravir (400 mg naponta kétszer) dózismódosítása nem szükséges.
	A naponta kétszer alkalmazott 400 mg-os adag vizsgálatából extrapolálva	A raltegravirral (1200 mg naponta egyszer) történő együttes alkalmazás nem javasolt.
<i>Nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok (NNRTI)</i>		
efavirenz (400 mg raltegravir egyszeri adagban)	raltegravir AUC $\downarrow$ 36% raltegravir C_{12h} $\downarrow$ 21% raltegravir C_{max} $\downarrow$ 36% (UGT1A1-indukció)	A raltegravir (400 mg naponta kétszer és 1200 mg

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
efavirenz (1200 mg raltegravir egyszeri adagban)	raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C _{24hr} ↓ 6% raltegravir C _{max} ↓ 9% (UGT1A1 indukció)	naponta egyszer) dózismódosítása nem szükséges.
etravirin (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (UGT1A1-indukció) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C _{12h} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Sem a raltegravir (400 mg naponta kétszer és 1200 mg naponta egyszer), sem az etravirin esetében nem szükséges dózismódosítás.
<i>Nukleozid/nukleotid reverztranszkriptáz-inhibitorok</i>		
tenofovir-dizoproxil-fumarát (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (Az interakció mechanizmusa ismeretlen.) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Sem a raltegravir (400 mg naponta kétszer és 1200 mg naponta egyszer), sem a tenofovir-dizoproxil-fumarát dózismódosítása nem szükséges.
emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát (1200 mg [2 × 600 mg] raltegravir naponta egyszer)	Populációs farmakokinetikai (FK) vizsgálat alapján az emtricitabinnak/tenofovir-dizoproxil-fumarátnak a raltegravir farmakokinetikájára gyakorolt hatása minimálisnak bizonyult (a relatív biohasznosulás 12%-os emelkedése), és statisztikailag vagy klinikailag nem volt jelentős. (Az interakció mechanizmusa ismeretlen.)	
<i>CCR5-inhibitorok</i>		
maravirok (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (az interakció mechanizmusa ismeretlen) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C _{12h} ↓ 10% maravirok C _{max} ↓ 21%	Sem a raltegravir (400 mg naponta kétszer és 1200 mg naponta egyszer), sem a maravirok esetében nem szükséges dózismódosítás.
HEPATITIS C-VÍRUS ELLENI SZEREK		
<i>NS3/4A proteáz inhibitorok (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg egyszeri adag)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12hr} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% (az interakció mechanizmusa ismeretlen)	Sem a raltegravir (400 mg naponta kétszer és 1200 mg naponta egyszer), sem a boceprevir esetében nem szükséges dózismódosítás.

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
ANTIMIKRÓBÁS SZEREK		
<i>Antimycobacteriális szerek</i>		
rifampicin (400 mg raltegravir egyszeri adagban)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 indukció)	A rifampicin csökkenti a raltegravir plazmaszintjét. Ha a rifampicinnel történő együttadás elkerülhetetlen, megfontolható a raltegravir (400 mg naponta kétszer) dózisának megkétszerezése.
	A naponta kétszer alkalmazott 400 mg-os adag vizsgálatából extrapolálva	A raltegravirral (1200 mg naponta egyszer) történő együttes alkalmazás nem javasolt.
SZEDATÍVUMOK		
midazolám (400 mg raltegravir naponta kétszer)	midazolám AUC ↓ 8% midazolám C _{max} ↑ 3%	Sem a raltegravir (400 mg naponta kétszer és 1200 mg naponta egyszer), sem a midazolám dózismódosítása nem szükséges. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a raltegravir se nem induktora, se nem inhibitora a CYP3A4 enzimnek, így nem várható, hogy a raltegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a CYP3A4enzim szubsztrátjai.
FÉMKATION TARTALMÚ ANTACIDUMOK		
alumínium és magnézium-hidroxid tartalmú antacidum (raltegravir 400 mg naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C _{12 h} ↓ 63% raltegravir C _{max} ↓ 44% <u>2 órával a raltegravir előtt</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C _{12 h} ↓ 56% raltegravir C _{max} ↓ 51% <u>2 órával a raltegravir után</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C _{12 h} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 24% <u>6 órával a raltegravir előtt</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C _{12 h} ↓ 50% raltegravir C _{max} ↓ 10% <u>6 órával a raltegravir után</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C _{12 h} ↓ 49% raltegravir C _{max} ↓ 10% (kelátképződés fémkationokkal)	Az alumínium és magnézium tartalmú antacidumok csökkentik a raltegravir plazmaszintjét. A raltegravir (400 mg naponta kétszer és 1200 mg naponta egyszer) együttadása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt.

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
alumínium/magnézium-hidroxid tartalmú antacidum (1200 mg raltegravir egyszeri adagban)	<u>12 órával a raltegravir alkalmazása után</u> raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C _{24 h} ↓ 58% raltegravir C _{max} ↓ 14% (kelátképződés fém-ionokkal)	
kalcium-karbonát tartalmú antacidum (raltegravir 400 mg naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C _{12 h} ↓ 32% raltegravir C _{max} ↓ 52% (kelátképződés fémionokkal)	A raltegravir (400 mg naponta kétszer) dózismódosítása nem szükséges.
kalcium-karbonát tartalmú antacidum (1200 mg raltegravir egyszeri adagban)	raltegravir AUC ↓ 72% raltegravir C _{24 h} ↓ 48% raltegravir C _{max} ↓ 74% <u>12 órával a raltegravir alkalmazása után</u> raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{24 h} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 2% (kelátképződés fémionokkal)	A raltegravirral (1200 mg naponta egyszer) történő együttes alkalmazás nem javasolt.
Egyéb FÉMKATIONOK		
Vas-sók	Várhatóan: raltegravir AUC ↓ (fém-sók kelátképződése)	Az egyidejűleg alkalmazott vas-sók várhatóan csökkentik a raltegravir plazmaszintjét. Amennyiben a vas-sók bevétele legalább két óra eltéréssel történik meg a raltegravir alkalmazásához képest, méréselhető ez a hatás.
H2-BLOKKOLÓK ÉS PROTONPUMPA-GÁTLÓK		
omeprazol (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑37% raltegravir C _{12 h} ↑24% raltegravir C _{max} ↑51% (fokozott szolubilitás)	A raltegravir (400 mg naponta kétszer és 1200 mg naponta egyszer) dózismódosítása nem szükséges.
famotidin (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑44% raltegravir C _{12 h} ↑6% raltegravir C _{max} ↑60% (fokozott szolubilitás)	
gyomor pH-t növelő szerek: protonpumpa gátlók (pl. omeprazol), H2-blokkolók (pl. famotidin, ranitidin, cimetedin) (1200 mg raltegravir)	Populációs farmakokinetikai (FK) vizsgálat alapján a gyomor pH-t növelő szereknek a raltegravir farmakokinetikájára gyakorolt hatása minimálisnak bizonyult (a relatív biohasznosulás 8,8%-os csökkenése), és statisztikailag vagy klinikaiag nem volt jelentős. (fokozott gyógyszer szolubilitás)	

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinil-ösztadiol Norelgesztromin (400 mg raltegravir naponta kétszer)	Etinil-ösztadiol AUC ↓2% Etinil-ösztadiol C _{max} ↑6% Norelgesztromin AUC ↑14% Norelgesztromin C _{max} ↑29%	Sem a raltegravir (400 mg naponta kétszer és 1200 mg naponta egyszer), sem az (ösztrogén- és/vagy progeszteron-alapú) hormonális fogamzásgátlók dózismódosítása nem szükséges.
OPIOID ANALGETICUMOK		
metadon (400 mg raltegravir naponta kétszer)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Sem a raltegravir (400 mg naponta kétszer és 1200 mg naponta egyszer), sem a metadon esetében nem szükséges dózismódosítás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A raltegravir (1200 mg naponta egyszer) terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Nagy mennyiségű adat – 400 mg raltegravir naponta kétszeri alkalmazása esetén az első trimeszterben lévő terhes nőknél (több mint 1000 leendő terhességből származó vizsgálati eredmény) - azt igazolja, hogy a raltegravirnak nincs malformatív toxikus hatása.

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Közepes mennyiségű adat - 400 mg raltegravir naponta kétszeri alkalmazása esetén a második és/vagy harmadik trimeszterben lévő terhes nőknél (300–1000 leendő terhességből származó vizsgálati eredmény) - azt igazolja, hogy a raltegravirnak nincs feto/neonatalis toxikus hatása.

A raltegravir 1200 mg-os adagjának alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Retrovírus elleni kezelés mellett létrejövő terhességek adatbázisa

Azon terhességek anyai és magzati kimenetelének figyelemmel kísérése érdekében, ahol a raltegravir véletlenül terhesség alatt került beadásra, létrehoztak egy retrovírus elleni kezelés mellett létrejövő terhességekkel kapcsolatos adatbázist. A kezelőorvosoknak ajánlott betegeiket regisztrálni ebben az adatbázisban.

Általános szabály, hogy amikor antiretrovirális szerek alkalmazásáról döntünk terhes nők HIV-fertőzésének kezelése, és következésképpen az újszülöttkori vertikális HIV-fertőződés kockázatának csökkentése érdekében, az állatkísérleti adatokat és a terhes nőknél megfigyelt klinikai tapasztalatokat kell figyelembe venni a magzatra vonatkozó biztonságosság meghatározásához.

Szoptatás

A raltegravir/a raltegravir metabolitjai oly mértékben választódik ki/választódnak ki a humán anyatejbe, hogy valószínűleg hatással van/vannak az anyatejjel táplált újszülött gyermekekre/csecsemőre. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok a raltegravir/a raltegravir metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Legfeljebb napi 600 mg/ttkg-os adagig, mely a javasolt humán dózis expozíciót 3-szoros mértékben meghaladó expozíciót eredményezett, nem mutatkozott a termékenységre gyakorolt hatás hím és nőstény patkányokban történő alkalmazás során.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Néhány esetben beszámoltak szédülésről raltegravirt tartalmazó protokoll alkalmazása során. A szédülés befolyásolhatja néhány beteg a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Randomizált klinikai vizsgálatokban a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirt fix vagy optimalizált alapterápiában adott kezelési sémákkal kombinációban alkalmazták korábban nem kezelt (N = 547) és korábban már kezelt (N = 462) felnőtteknél legfeljebb 96 hétig. További 531, korábban nem kezelt felnőtt kapott naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirt emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxil-fumaráttal legfeljebb 96 hétig. Lásd 5.1 pont.

A kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás, a hányinger és a hasi fájdalom voltak. A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás az immunrekonstitúciós szindróma és a kiütések voltak. A raltegravir szedésének mellékhatások miatt történő abbahagyásának aránya 5% vagy kevesebb volt a klinikai vizsgálatokban.

A rhabdomyolysis a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravir forgalomba hozatalát követő alkalmazás során nem gyakran jelentett súlyos mellékhatás volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat tartalmazza azokat a mellékhatásokat szervrendszerek szerinti besorolásban, amelyek a vizsgálóorvosok szerint okozati összefüggésben álltak (az önmagában vagy egyéb retrovírus elleni kezeléssel kombinációban alkalmazott) raltegravirral, valamint a forgalomba hozatalát követő tapasztalatok során megfigyelt mellékhatásokat is. A gyakorisági kategóriák: gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások Raltegravir (önmagában vagy egyéb ART-val kombinációban adva)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nem gyakori	herpes genitalis, folliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, herpesvírus-fertőzés, herpes zoster, influenza, nyirokcsomótályog, molluscum contagiosum, nasopharyngitis, felső légúti fertőzés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott típusú daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori	bőr papilloma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	anaemia, vashiányos anaemia, nyirokcsomó-fájdalom, lymphadenopathia, neutropenia, thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	immunrekonstitúciós szindróma, gyógyszer-túlérzékenység, túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási	Gyakori	étvágycsökkenés

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások Raltegravir (önmagában vagy egyéb ART-val kombinációban adva)
betegségek és tünetek	Nem gyakori	cachexia, diabetes mellitus, dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, hyperglycemia, hyperlipidemia, hyperphagia, étváagnövekedés, polydipsia, testzsír rendellenesség
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	különös álmok, álmatlanság, rémálmok, rendellenes viselkedés, depresszió
	Nem gyakori	mentális zavarok, öngyilkossági kísérlet, szorongás, zavartság, lehangoltság, major depresszió, elalvási problémák, megváltozott kedélyállapot, pánikroham, alvászavar, öngyilkossági gondolatok, öngyilkos magatartás (különösen azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi anamnézisben pszichiátriai betegség szerepel)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	szédülés, fejfájás, pszichomotoros hiperaktivitás
	Nem gyakori	amnesia, carpal tunnel-szindróma, cognitiv zavar, figyelemzavar, posturalis szédülés, dysgeusia, hypersomnia, hypaesthesia, letargia, memóriazavar, migrén, peripheriás neuropathia, paraesthesia, somnolentia, tensiós fejfájás, tremor, rossz alvásminőség
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	látáscsökkenés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	vertigo
	Nem gyakori	tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	palpitatio, sinus bradycardia, ventricularis extrasystolék
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	hőhullám, hypertonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	dysphonia, epistaxis, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	hasi puffadás, hasi fájdalom, hasmenés, flatulentia, hányinger, hányás, dyspepsia
	Nem gyakori	gastritis, hasi discomfort, felhasi fájdalom, hasi érzékenység, anorectalis discomfort, szorulás, szájszárazság, epigastrialis discomfort, erosiv duodenitis, bőfögés, gastroesophagealis reflux betegség, gingivitis, glossitis, odynophagia, acut pancreatitis, pepticus fekély, végbélvérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	hepatitis, hepaticus steatosis, alkoholos hepatitis, májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	kiütés
	Nem gyakori	acne, alopecia, dermatitis acneiforme, bőrszárazság, erythema, zsírvesztés az arcról, hyperhidrosis, lipoatrophia, szerzett lipodystrophia, lipohypertrophia, éjszakai izzadás, prurigo, pruritus, generalizált pruritus, macularis kiütés, maculopapularis kiütés, viszkető kiütés, bőr lesio, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnson-szindróma, gyógyszer okozta kiütés eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS)

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások Raltegravir (önmagában vagy egyéb ART-val kombinációban adva)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	arthralgia, arthritis, hátfájás, lágyékfájdalom, mozgásszervi fájdalom, myalgia, nyakfájás, osteopenia, végtagfájdalom, tendinitis, rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	veseelégtelenség, nephritis, nephrolithiasis, nocturia, veseciszta, vesekárosodás, tubulointerstitialis nephritis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	erectilis dysfunctio, gynaecomastia, menopausalis tünetek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori Nem gyakori	asthenia, fáradtság, pyrexia mellkasi diszkomfort érzés, hidegrázás, arc oedema, a zsírszövet mennyiségének növekedése, idegesség, általános rossz közérzet, submandibularis terime, peripheriás oedema, fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori Nem gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, atípusos lymphocyták, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, a vér trigliceridszintjének emelkedése, emelkedett lipáz-szint, a vér hasnyálmirigy-amiláz szintjének emelkedése csökkent abszolút neutrofil-szám, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint, a vér albuminszintjének csökkenése, a vér amilázszintjének emelkedése, a vér bilirubinszintjének emelkedése, a vér emelkedett koleszterinszintje, a vér kreatininszintjének emelkedése, emelkedett vércukorszint, a vér karbamid-nitrogén-szintjének emelkedése, emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, az éhomi vércukorszint emelkedése, cukor jelenléte a vizeletben, a high density lipoprotein szintjének emelkedése, a nemzetközi normalizált arány (INR) értékének emelkedése, a low density lipoprotein szintjének emelkedése, csökkent thrombocyta-szám, vörösvértest jelenléte a vizeletben, a derék-körfogat növekedése, súlygyarapodás, csökkent fehérvérsejtszám
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	véletlen túladagolás

A kiválasztott mellékhatások leírása

A naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirt értékelő vizsgálatokban a korábban már kezelt és nem kezelt, a raltegravir-kezelést egyéb antiretrovirális készítményekkel együtt elkezdő betegeknek daganatos megbetegedésekről számoltak be. Az egyes daganatos betegségek fajtái és azok aránya jellemző volt a súlyosan immunhiányos populációra. E vizsgálatok során a rák kialakulásának kockázata hasonló volt a raltegravirt és a komparátor készítményt kapó csoportokban.

A raltegravir-kezelésben részesülő betegek laboratóriumi értékeiben 2-4-es fokozatú kreatin-kináz eltérés volt tapasztalható. Jelentettek myopathiát és rhabdomyolysist. Körültekintően kell eljárni azoknál a betegeknek, akik korábban myopathiában vagy rhabdomyolysisben szenvedtek, vagy akiknél

jelen van bármilyen hajlamosító tényező, beleértve az olyan más gyógyszerek használatát, amelyek ezeket az állapotokat okozhatják (lásd 4.4 pont).

Jelentettek osteonecrosisos eseteket, különösképpen olyan betegeknél, akik általánosan ismert rizikófaktorokkal rendelkeztek, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedtek vagy hosszú távú kombinált retrovírus elleni kezelésben (Combination Antiretroviral Therapy, CART) részesültek. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

A kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

A következő klinikai mellékhatások mindegyike legalább egy alkalommal súlyos formában jelentkezett: herpes genitalis, anaemia, immunrekonstitúciós szindróma, depresszió, mentális zavarok, öngyilkossági kísérlet, gastritis, hepatitis, veseelégtelenség, véletlen túladagolás.

Korábban már kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a raltegravirt és darunavirt tartalmazó kezelési protokoll mellett gyakrabban észlelték kiütést, mint a darunavir nélkül raltegravirt vagy a raltegravir nélkül darunavirt tartalmazó kezelési protokollok esetén. A vizsgálóorvos által a gyógyszerrel összefüggésbe hozhatónak ítélt kiütés hasonló arányban fordult elő. A kiütések expozícióra korrigált aránya (minden okozati kategóriában) sorrendben 10,9, 4,2 és 3,8 volt 100 betegévre vonatkoztatva, míg a gyógyszerrel összefüggő kiütések esetében ez az arány sorrendben 2,4, 1,1 és 2,3 volt 100 betegévre vonatkoztatva. A klinikai vizsgálatokban megfigyelt kiütések súlyossága az enyhétől a közepesig terjedt, és nem eredményezte a vizsgálat felfüggesztését (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B- és/vagy C-vírus-társfertőzésben szenvedő betegek

Klinikai vizsgálatokban 79 olyan beteg volt egyidejűleg hepatitis B-vírussal fertőzött, 84 olyan beteg volt egyidejűleg hepatitis C-vírussal fertőzött, és 8 olyan beteg volt egyidejűleg hepatitis B- és C-vírussal fertőzött, aki raltegravir-kezelést kapott egyéb HIV-1 elleni szerrel kombinációban. Általánosságban a raltegravir biztonságossági profilja hasonló volt a hepatitis B- és/vagy C-vírus társfertőzésben szenvedő betegeknél, mint a hepatitis B- és/vagy C-vírus társfertőzésben nem szenvedő betegeknél, habár a kóros GOT- (ASAT) és GPT- (ALAT) értékek aránya valamivel magasabb volt a hepatitis B és/vagy a hepatitis C vírus társfertőzésben szenvedők alcsoportjában.

A 96. héten a korábban már kezelt betegeknél a GOT, GPT (ASAT, ALAT) vagy a teljes bilirubin kiinduláskor mért értékeinek romlását jelző II. fokú vagy annál nagyobb mértékű laboratóriumi eltérések a raltegravirral kezelt, társfertőzött betegek 29%, 34% ill. 13%-ánál jelentkeztek, míg ezek az eltérések a többi raltegravirral kezelt beteg esetében 11%, 10% ill. 9%-ban fordultak elő. A 240. héten a korábban nem kezelt betegeknél a GOT, GPT (ASAT, ALAT) vagy a teljes bilirubin kiinduláskor mért értékeinek romlását jelző II. fokú vagy annál nagyobb laboratóriumi eltérések a raltegravirral kezelt, társfertőzött betegek 22%, 44% ill. 17%-ánál jelentkeztek, míg ezek az eltérések a többi raltegravirral kezelt beteg esetében 13%, 13% ill. 5%-ban fordultak elő.

Gyermekek és serdülők

Az ISENTRESS 600 mg-os tablettá gyógyszerformát gyermek- és serdülőkorú betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők (2–18 évesek)

A naponta kétszer alkalmazott raltegravirt egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazva 126, előzőleg már antiretrovirális kezelésben részesült, HIV-1-gyel fertőzött, 2-18 éves gyermeken és serdülőn vizsgálták az IMPAACT P1066 vizsgálatban (lásd 5.1 és 5.2 pont). A 126 betegből 96 kapta a naponta kétszer alkalmazott raltegravir javasolt dózisát.

Ennél a 96 gyermeknél és serdülőnél a 48. hétig fellépő gyógyszerrel összefüggő mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a felnőtteknél megfigyeltékhez volt hasonló.

Egy beteg gyógyszerrel összefüggő klinikai mellékhatásként 3. fokozatú pszichomotoros hiperaktivitást, rendellenes viselkedést és álmatlanságot tapasztalt; egy betegnél pedig 2. fokozatú, súlyos, gyógyszerrel összefüggő allergiás kiütés lépett fel.

Egy betegnél gyógyszerrel összefüggő laboratóriumi rendellenességek (4. fokozatú GOT [ASAT] és 3. fokozatú GPT [ALAT]) léptek fel, melyek súlyosnak minősültek.

Csecsemők és kisgyermekek (4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korig)

A naponta kétszer alkalmazott raltegravirt egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazva 26, 4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korú, HIV-1-gyel fertőzött csecsemőnél és kisgyermeknél is vizsgálták az IMPAACT P1066 vizsgálatban (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Ennél a 26 csecsemőnél és kisgyermeknél a 48. hétig fellépő gyógyszerrel összefüggő mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága hasonló volt a felnőtteknél megfigyelttel.

Egy betegnél 3. fokozatú, súlyos, gyógyszerrel összefüggő allergiás kiütés lépett fel, amely a kezelés leállításához vezetett.

HIV-1 expozíció újszülötteknél

Az IMPAACT P1110 vizsgálatba (lásd 5.2 pont) a legalább 37 hetes gesztációs korú és a legalább 2 kg testtömegű csecsemők voltak beválaszthatóak. Tizenhat (16) újszülött kapott 2 adag Isentress-t a születés utáni első két hétben, és 26 újszülött kapott napi adagolásban Isentress-t 6 héten keresztül, a követés mindkét esetben 24 héten át tartott. Nem fordultak elő gyógyszerrel összefüggő klinikai mellékhatások, és a három, gyógyszerrel összefüggő laboratóriumi mellékhatást - az egyik egy átmeneti, 4-es fokozatú neutropenia volt (egy olyan vizsgálati alanyánál, aki az anyáról gyermekre történő átvitel megelőzéséért (PMTCT) zidovudint tartalmazó kezelést kapott), a másik kettő pedig bilirubinszint-emelkedés volt (egy 1-es fokozatú és egy 2-es fokozatú) - nem tekintették súlyosnak és olyannak, amely specifikus terápiát igényel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A raltegravir túladagolásának kezelésével kapcsolatban nem áll rendelkezésre specifikus információ.

Túladagolás esetén indokolt általános támogató intézkedéseket alkalmazni, tehát eltávolítani a fel nem szívódott anyagot az emésztőrendszerből, kórházi megfigyelést alkalmazni (beleértve elektrokardiogram készítését) és szükség esetén támogató kezelést kezdeni. Figyelembe kell venni, hogy a raltegravir klinikai használatban káliumsóként kerül alkalmazásra. A raltegravir dializálhatóságának mértéke ismeretlen.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírus elleni szerek, integráz inhibitorok, ATC kód: J05AJ01.

Hatásmechanizmus

A raltegravir egy integráz szál transzfer inhibitor, mely a humán immundeficiencia vírus (HIV-1) ellen határos. A raltegravir az integráz katalitikus aktivitását gátolja. Az integráz egy HIV által kódolt enzim, amely a vírusreplikációhoz szükséges. Az integráz gátlása megakadályozza a HIV genom kovalens inzertálódását és beépülését a gazdasejt genomjába. Ha a HIV genom nem képes beépülni,

akkor nem képes az új fertőző vírusrészecskék termelését irányítani, így a beépülés gátlása megakadályozza a vírusfertőzés terjedését.

In vitro vírus elleni aktivitás

A raltegravir 31 ± 20 nM koncentrációja a HIV-1 replikáció 95%--os gátlását (IC_{95}) eredményezte (egy kezeltlen vírusfertőzött sejt kultúrához viszonyítva) humán T-limfoid sejt kultúrákban, amelyeket a sejt vonalhoz adaptált H9IIIB HIV-1 variánsal fertőztek meg. Emellett a raltegravir gátolta a vírusreplikációt a perifériás vérből nyert, mitogén-aktivált humán mononukleáris sejtekben, amelyeket a HIV-1 különböző primer klinikai izolátumaival fertőztek meg, köztük öt nem-B altípusból származó, illetve a reverz transzkriptáz-inhibitorokra és proteáz-inhibitorokra rezisztens izolátumokkal. Egy egyciklusos fertőzés vizsgálatban a raltegravir 23 olyan HIV izolátum által történő fertőzést gátolt meg, melyek között 5 nem-B altípusú és 5, 5-12 nM IC_{50} értékkel rendelkező, cirkuláló rekombináns forma volt.

Rezisztencia

Azon vírusok nagy része, amelyeket olyan betegekből izoláltak, akik nem reagáltak a raltegravir kezelésre, a vírus két vagy több mutációjának az integrázban történő megjelenése miatt magas szintű raltegravir rezisztenciával rendelkezett. A legtöbb vírus a 155. aminosavon (N155 H-ra változott), a 148. aminosavon (Q148 H, K vagy R-re változott) vagy a 143. aminosavon (Y143 H, C vagy R-re változott) mutatott jellegzetes mutációt, további egy vagy több integráz mutáció mellett (pl.: L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). A jellegzetes mutációk csökkentik a vírusok raltegravirral szembeni érzékenységet, és a további mutációk megjelenése a raltegravir iránti érzékenység további csökkenését eredményezi. A rezisztencia kialakulásának esélyét csökkentő tényezők közé tartozott az alacsonyabb szintű kiindulási vírusterhelés és más aktív retrovírus elleni szerek használata. A raltegravirral szemben rezisztens mutációk általában rezisztenciát mutatnak az integráz szál transzfer inhibitor elvitegravirral szemben is. A 143. aminosavon jelentkező mutációk nagyobb rezisztenciát mutatnak a raltegravirral, mint az elvitegravirral szemben, valamint az E92Q mutáció nagyobb rezisztenciát mutat az elvitegravirral, mint a raltegravirral szemben. A 148. aminosavon mutáns vírusok egy vagy több egyéb, raltegravirra rezisztens mutációval együtt, szintén klinikailag jelentős rezisztenciát mutathatnak a dolutegravirral szemben.

Klinikai tapasztalat

A raltegravir hatásosságának bizonyítéka két, korábban antiretrovirális kezelést kapó, HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegeken végzett randomizált, kettős vak, placebokontrollos, vizsgálat (BENCHMRK 1 és BENCHMRK 2, 018-as és 019-es protokoll) 96. heti adatainak elemzésein; egy antiretrovirális kezelésben korábban nem részesülő, HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegeken végzett randomizált, kettős vak, aktív kontrollos, vizsgálat (STARTMRK, 021-es protokoll) 240. heti adatainak elemzésén; valamint egy antiretrovirális kezelésben korábban nem részesülő, HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegeken végzett randomizált, kettős vak, aktív kontrollos, vizsgálat (ONCEMRK, 292-es protokoll) 96. heti adatainak elemzésén alapult.

Hatásosság

Korábban már kezelt felnőtt betegek (400 mg naponta kétszer)

A BENCHMRK 1 és a BENCHMRK 2 (multicentrumos, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatok) 16 éves, vagy annál idősebb HIV-fertőzött, a három retrovírus elleni csoport (nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok, nem-nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok, proteáz-inhibitorok) mindegyikében legalább egy gyógyszerre dokumentáltan rezisztens betegek esetén értékelték a naponta kétszer adott 400 mg raltegravir biztonságosságát és retrovírus elleni aktivitását a placebóval szemben optimalizált alapkezelés mellett. A randomizálás előtt az optimalizált alapterápiát a vizsgálóorvos a beteg terápiás anamnézise, valamint a kiindulási genotípusos és fenotípusos vírusrezisztencia teszt eredményei alapján választotta ki.

A betegek demográfiai jellemzői (nem, kor és rassz) és kiindulási értékeik hasonlóak voltak a naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó és a placebo-kezelésben részesülő csoportban. A betegek előzetesen használt retrovírus elleni gyógyszereinek száma 12 (középérték), a kezelés időtartama pedig 10 év

(középérték) volt. Az optimalizált alapkezelés alatt használt retrovírus elleni kezelések száma 4 (középérték) volt.

A 48. heti és 96. heti elemzések eredményei

A BENCHMRK 1 és BENCHMRK 2 vizsgálatban az ajánlott naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó betegek összesített, tartós eredményeit (48. és 96. hét) a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat

Hatásossági eredmények a 48. és 96. héten

Paraméter	48. hét		96. hét	
	Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)
HIV-RNS < 400 kópia/ml, a betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kópia/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 sejt/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Érzékenységi Érték (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 és afelett	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNS < 50 kópia/ml, a betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kópia/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 sejt/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Érzékenységi Érték (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 és afelett	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

BENCHMRK 1 és 2 összesítve		48. hét		96. hét	
Paraméter		Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)
Átlagos CD4 sejt változás (95%-os CI), sejt/mm³					
Minden beteg [‡]		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Kiindulási értékek [‡]					
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml		126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kópia/ml		100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³		121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³		104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 sejt/mm ³		104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Érzékenységi Érték (GSS) §					
0		81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1		113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 és afelett		125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] A vizsgálatból kiesők sikertelennek számítottak: azokat a betegeket, akik a vizsgálat befejezése előtt abbahagyták a kezelést, sikertelennek nyilvánították. A reagáló betegek százalékát és a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallumot közölték.

[‡] A 400 és 50 kópia/ml alatti HIV-RNS százalékos arányának prognosztikai tényezők szerinti elemzésébe a betegeket virológiai hatástalanság esetén is beszámították. Az átlagos CD4-változások számításakor virológiai hatástalanság esetén a kiindulási értékeket vették figyelembe.

[§] A Genotípusos Érzékenységi Érték az optimális alapkezelés részeként adott összes antivirális gyógyszer száma, amelyekkel szemben a betegből izolált vírus genotípusos szenzitivitást mutatott a genotípusos rezisztenciavizsgálatok alapján. Az enfuvirtid használatát az optimalizált alapkezelésben enfuvirtid-naív betegek körében az optimalizált alapkezelés egy aktív gyógyszerként vették figyelembe. Hasonlóképpen a darunavir használatát az optimalizált alapkezelésben darunavir-naív betegek körében az optimalizált alapkezelés egy aktív gyógyszerként vették figyelembe.

A raltegravir (a vizsgálatot be nem fejezők esetében hatástalanságként feldolgozva) a 16. héten a betegek 61,7%-ánál, a 48. héten a betegek 62,1%-ánál és a 96. héten a betegek 57,0%-ánál ért el HIV RNS < 50 kópia/ml értékű virológiai választ. Néhány betegnél a 16. és 96. hét között virális rebound lépett fel. A hatástalansággal összefüggő tényezők közé tartozik a magas kiindulási vírusterhelés és olyan optimalizált alapkezelés, mely nem tartalmazott legalább egy potens hatóanyagot.

Áttérés a raltegravirra (400 mg naponta kétszer)

A SWITCHMRK 1 és 2 (032-es és 033-as protokollok) vizsgálatokban olyan HIV-fertőzött betegeket vizsgáltak, akik 200 mg lopinavirból + 50 mg ritonavirból (naponta kétszer 2 tabletta) és legalább 2 nukleozid reverz transzkriptáz-gátlóból álló szuppresszív kezelésben részesültek (szűrőkor mért HIV RNS értékük < 50 kópia/ml volt; és > 3 hónapja nem kellett változtatni a kezelési tervüket). Őket 1:1 arányban a következőképpen randomizálták: az egyik csoport folytatta, a naponta kétszer 2 tabletta lopinavir + ritonavir szedését (n=174 és n=178), a másik csoport a lopinavir + ritonavir helyett naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapott (n=174 és n=176). Nem kerültek kizárásra azok a betegek sem, akiknél előzőleg virológiai hatástalanságot figyeltek meg, és az előzetes antiretrovirális kezelések számát sem korlátozták.

E vizsgálatokat a 24. héten elvégzett elsődleges hatásossági elemzést követően leállították, mivel nem tudták kimutatni a raltegravirnak a lopinavir + ritonavir kombinációval szembeni non-inferioritását. A két vizsgálat adatai alapján a 24. héten a HIV RNS szuppresszió (kevesebb, mint 50 kópia/ml) a raltegravir-csoportban a betegek 84,4%-ban, míg a lopinavir + ritonavir-csoportban a betegek 90,6%-ában maradt fenn (a vizsgálatot be nem fejezők=hatástalanság). A raltegravir két másik aktív hatóanyaggal történő együttes alkalmazásának szükségességéről lásd a 4.4 pontot.

Korábban nem kezelt felnőtt betegek (400 mg naponta kétszer)

A STARTMRK (egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos) vizsgálat olyan HIV-fertőzött betegekben értékelte a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravir biztonságosságát és antiretrovirális aktivitását lefekvéskor bevett 600 mg efavirenzzel

összehasonlítva, akik > 5000 kópia/ml HIV RNS értékkel bírtak, és előzőleg nem részesültek ilyen irányú kezelésben (mindkét szert emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-fumarát kombinációval alkalmazva.). A randomizációs besorolás a HIV RNS-szintek felmérése ($\leq 50\,000$ kópia/ml; és $> 50\,000$ kópia/ml), ill. a hepatitis B- vagy C-státusz (pozitív vagy negatív) alapján történt.

A betegek demográfiai jellemzői (nem, kor és rassz) és kiindulási értékeik hasonlóak voltak a naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó és a lefekvés előtt 600 mg efavirenz-t kapó csoportban.

A 48. heti és 240. heti elemzések eredményei

Az elsődleges hatásossági végpontra vonatkozóan, azon betegek aránya, akik a 48. héten elérték a HIV RNS < 50 kópia/ml értéket, 241/280 (86,1%) volt a raltegravirt kapó csoportban, és 230/281 (81,9%) az efavirenzt kapó csoportban. Az (raltegravir-efavirenz) kezelések közti különbség 4,2% volt 95%-os CI (-1,9, 10,3) mellett, mely bizonyítja, hogy a raltegravir non-inferior az efavirenzhez viszonyítva (non-inferioritás p-érték $< 0,001$). A 240. héten az (raltegravir-efavirenz) kezelések közti különbség 9,5% volt 95%-os CI (1,7, 17,3) mellett. A STARTMRK vizsgálat során a javasolt naponta kétszer 400 mg raltegravir dózist kapó betegek 48. heti és 240. heti eredményei a 3. táblázatban találhatóak.

3. táblázat

Hatásossági eredmények a 48. és 240. héten

STARTMRK vizsgálat	48. hét		240. hét	
Paraméter	Raltegravir 400 mg naponta kétszer (N = 281)	Efavirenz 600 mg lefekvés előtt (N = 282)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer (N = 281)	Efavirenz 600 mg lefekvés előtt (N = 282)
HIV-RNS < 50 kópia/ml, a betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS $> 100\,000$ kópia/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ kópia/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 sejt/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
B-törzs vírus altípus	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Nem B-törzs	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Átlagos CD4 sejt változás (95%-os CI), sejt/mm³				
Minden beteg [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS $> 100\,000$ kópia/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
$\leq 100\,000$ kópia/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 sejt/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
B-törzs vírus altípus	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Nem B-törzs	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] A vizsgálatból kiesők sikertelennek számítottak: azokat a betegeket, akik a vizsgálat befejezése előtt abbahagyták a kezelést, sikertelennek nyilvánították. A reagáló betegek százalékát és a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallumot közölték.

[‡] A 400 és 50 kópia/ml alatti HIV-RNS százalékos arányának prognosztikai tényezők szerinti elemzésébe a betegeket virológiai hatástalanság esetén is beszámították. Az átlagos CD4 sejt-változások számításakor virológiai hatástalanság esetén a kiindulási értékeket vették figyelembe.

Megjegyzés: Az elemzés az összes rendelkezésre álló adaton alapul.

A raltegravirt és az efavirenzt emtricitabinnel (+) tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt alkalmazták.

Korábban nem kezelt felnőtt betegek (1200 mg [2 × 600 mg] naponta egyszer)

A korábban nem kezelt, HIV RNS > 1000 kópia/ml értékkel rendelkező HIV-fertőzött betegek bevonásával végzett ONCEMRK (multicentrikus, randomizált, kettős vak, aktív kontrollós, 292-es protokoll) vizsgálat a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir + emtricitabin (+) tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát és antiretrovirális aktivitását értékelte az emtricitabin (+) tenofovir-dizoproxil-fumaráttal kombinációban naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirhoz képest. A randomizációs besorolás a HIV RNS-szintek felmérése (≤100 000 kópia/ml; és > 100 000 kópia/ml), ill. a hepatitis B- vagy C-státusz (pozitív vagy negatív) alapján történt.

A betegek demográfiai jellemzői (nem, kor és rassz) és kiindulási értékeik hasonlóak voltak a naponta egyszer 1200 mg raltegravirt kapó és a naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó csoportban.

A 48. és 96. heti elemzések eredményei

Az elsődleges hatásossági végpontra vonatkozóan, azon betegek aránya, akik a 48. héten elérték a HIV RNS < 40 kópia/ml értéket, 472/531 (88,9%) volt a naponta egyszer 1200 mg raltegravirt kapó csoportban, és 235/266 (88,3%) a naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó csoportban. A kezelések közti különbség (raltegravir 1200 mg naponta egyszer-raltegravir 400 mg naponta kétszer) 0,5% volt 95%-os CI (-4,2; 5,2) mellett, mely bizonyítja, hogy a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir non-inferior a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirhoz viszonyítva.

A 96. héten a HIV RNS < 40 kópia/ml értéket elérő betegek aránya 433/531 (81,5%) volt a naponta egyszer 1200 mg raltegravirt kapó csoportban és 213/266 (80,1%) a naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó csoportban. A kezelések közti különbség (raltegravir 1200 mg naponta egyszer-raltegravir 400 mg naponta kétszer) 1,5% volt 95%-os CI (-4,4; 7,3) mellett. A ONCEMRK vizsgálat 48. és 96. heti eredményei a 4. táblázatban találhatóak.

4. táblázat

Hatásossági eredmények a 48. és 96. héten

ONCEMRK vizsgálat	48. hét		96. hét	
Paraméter	Raltegravir 600 mg (1200 mg naponta egyszer) (N = 531)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1200 mg naponta egyszery) (N = 531)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer (N = 266)
HIV-RNS < 40 kópia/ml-t elérő betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Kiindulási érték [‡]				
HIV-RNS	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 kópia/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)
≤ 100 000 kópia/ml				
CD4-szám ≤ 200 sejt/mm ³	85,1 (74,3; 92,6)	87,9 (71,8; 96,6)	79,0 (66,8; 88,3)	80 (61,4; 92,3)
> 200 sejt/mm ³	95,6 (93,2; 97,3)	94,5 (90,6; 97,1)	91,4 (88,3; 93,9)	92,2 (87,6; 95,5)
B-törzs vírus altípus	94,6 (91,4; 96,8)	93,7 (89,0; 96,8)	90,0 (86,0; 93,2)	88,9 (83,0; 93,3)
Nem B-törzs	93,6 (89,1; 96,6)	93,2 (84,9; 97,8)	89,5 (84,1; 93,6)	94,4 (86,2; 98,4)
Átlagos CD4 sejt változás (95%-os CI), sejt/mm³				
Minden beteg [‡]	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Kiindulási érték [‡]				
HIV-RNA	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
> 100 000 kópia/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
≤ 100 000 kópia/ml				
CD4-szám ≤ 200 sejt/mm ³	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
> 200 sejt/mm ³	235 (216; 255)	238 (214; 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)

B-törzs vírus altípus	232 (209; 254)	240 (213; 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
Nem B-törzs	233 (205, 261)	226 (191; 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)

† A vizsgálatból kiesők sikertelennek számítottak: azokat a betegeket, akik a vizsgálat befejezése előtt abbahagyták a kezelést, sikertelennek nyilvánították. A reagáló betegek százalékat és a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallumot közölték.

‡ A 40 kópia/ml alatti HIV-RNS százalékos arányának prognosztikai tényezők szerinti elemzésére a betegeket virológiai hatástalanság esetén is beszámították. Az átlagos CD4 sejt-változások számításakor virológiai hatástalanság esetén a kiindulási értékeket vették figyelembe

A naponta egyszer alkalmazott 1200 mg és a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirt emtricitabinnel (+) tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt alkalmazták.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A raltegravirt egyszeri, szájon át adott dózisban, éhgyomorral kapó egészséges önkénteseknél végzett vizsgálatok alapján a raltegravir gyorsan felszívódik, a t_{max} hozzávetőlegesen 3 órával a bevétel után alakul ki. A raltegravir AUC- és C_{max} -értéke a 100 mg – 1600 mg közötti dózistartományon belül dózisarányosan növekszik. A raltegravir C_{12h} -értéke a 100 mg – 800 mg dózistartományon belül dózisarányosan nő, míg a 100 mg - 1600 mg dózistartományon belül a dózisaránynál kissé kevésbé nő.

Naponta kétszeri adagolásnál a farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi állapot gyorsan beáll, hozzávetőlegesen az adagolás első 2 napján. Az AUC- és C_{max} -értékekben kismértékű akkumuláció lép fel vagy nincs akkumuláció, a C_{12h} -értékben kismértékű akkumuláció mutatkozott. A raltegravir abszolút biohasznosulása nem került megállapításra.

Az éhgyomorral adott, naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir szintén gyorsan felszívódik $T_{max} \sim 1,5$ -2 óra középtérrel és meredekebb abszorpciós csúcsot eredményez, amely gyakrabban magasabb C_{max} -értékkel jár, mint a naponta kétszer alkalmazott raltegravir (1×400 mg tabletta naponta kétszer). Ezen felül a 400 mg-os raltegravir gyógyszerformához képest a naponta egyszer adott 1200 mg-os dozírozásban (2 × 600 mg) alkalmazott 600 mg-os gyógyszerforma magasabb relatív biohasznosulással (21-66%-kal) rendelkezik. Felszívódás után mindkét hatáserősségű raltegravir készítmény hasonló szisztémás farmakokinetikát mutat. Betegeknél a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir adása után a dinamikus egyensúlyi AUC₀₋₂₄-érték 53,7 h·µM, a C_{24} -érték 75.6 nM, valamint a medián T_{max} -érték 1,50 óra volt.

A naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravir bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A raltegravir kulcsfontosságú biztonságossági és hatásossági vizsgálatokban ételtől függetlenül került beadásra a HIV-fertőzött betegeknek. A raltegravir több dózisának beadása egy közepes zsírtartalmú étkezést követően nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a raltegravir AUC-értékét, a növekedés 13%-os volt az éhomi bevételhez képest. A raltegravir C_{12h} -értéke 66%-kal, és C_{max} -értéke 5%-kal volt magasabb egy közepes zsírtartalmú étkezést követően az éhomihoz képest. A raltegravir AUC- és C_{max} -értékeit egy magas zsírtartalmú étkezést követő adagolás hozzávetőlegesen kétszeresére emeli, a C_{12h} -értéket pedig 4,1-szeresére. A raltegravir beadása alacsony zsírtartalmú étkezést követően az AUC értéket 46%-kal, a C_{max} -értéket pedig 52%-kal csökkentette, a C_{12h} -érték alapvetően változatlan maradt. Az étel növelni látszik a farmakokinetikai variabilitást az éhomi értékekhez képest.

A 600 mg-os (2×600 mg naponta egyszer) raltegravir tabletták bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. Az ételnek az egyszeri adagra gyakorolt hatását értékelő vizsgálat kimutatta, hogy a naponta kétszer adott 400 mg-hoz képest a naponta egyszer adott 1200 mg-ra az étel hasonló vagy csekélyebb hatást gyakorolt magas zsírtartalmú és alacsony zsírtartalmú étkezésekkel vizsgálva. Az alacsony zsírtartalmú étellel naponta egyszer adott 1200 mg raltegravir az AUC₀₋₁-érték 42%-os csökkenését, C_{max} -érték 52%-os csökkenését, és a C_{24h} -érték 16%-os csökkenését eredményezte. A magas zsírtartalmú étel adása az AUC₀₋₁-érték 1,9%-os emelkedését, a C_{max} -érték 28%-os csökkenését és a C_{24h} -érték 12%-os csökkenését eredményezte.

Összességében a raltegravir farmakokinetikájában jelentős variabilitás volt megfigyelhető. A BENCHMRK 1 és 2 vizsgálatban megfigyelt C_{12h} -érték esetén a variációs együttható (coefficient of variation, CV) az alanyok közötti variabilitásra = 212% és a CV az alanyokon belüli variabilitásra = 122%. A variabilitás oka lehet az a különbség, amely az étellel és más gyógyszerekkel való együttlésben mutatkozik.

Eloszlás

A raltegravir megközelítőleg 83%-ban kötődik a humán plazmafehérjéhez a 2 és 10 μM közötti koncentrációtartományban.

A raltegravir könnyen átjutott a placentán patkányokban, de nem jutott be az agyba értékelhető mértékben.

Két, HIV-1-gyel fertőzött betegekkel végzett vizsgálatban, melyek során a betegek naponta kétszer 400 mg raltegravirt kaptak, a raltegravir könnyen kimutatható volt a cerebrospinalis folyadékban. Az első vizsgálatban ($n=18$) a cerebrospinalis folyadékban kimutatható koncentrációjának középértéke a vonatkozó plazmakoncentráció 5,8%-a volt (1% - 53,5% tartomány). A második vizsgálatban ($n=16$) a cerebrospinalis folyadékban kimutatható koncentrációjának középértéke a vonatkozó plazmakoncentráció 3%-a volt (1% - 61% tartomány). Ezek a középérték-arányok hozzávetőleg 3-6-szor alacsonyabbak, mint a plazma raltegravir szabad frakciója.

Biotranszformáció és kiválasztás

A raltegravir látszólagos terminális felezési ideje megközelítőleg 9 óra, ahol is az α -fázis felezési ideje rövidebb (~1 óra), amely az AUC nagy részéért felelős. Radioaktív izotóppal jelzett raltegravir egyszeri, szájon át adott dózisának beadását követően a dózis hozzávetőlegesen 51%-a ürült ki a széklettel, és 32%-a a vizelettel. A székletben csak a raltegravir volt jelen, aminek nagy része valószínűleg a raltegravir-glükuronid hidrolíziséből származik, ami az epébe választódik ki, amint azt a preklinikai vizsgálatokban tanulmányozott fajoknál megállapították. Két összetevő, nevezetesen a raltegravir és a raltegravir-glükuronid, kimutatható volt a vizeletben, és hozzávetőlegesen a dózis 9 és 23%-át tették ki. A legnagyobb mennyiségben keringő összetevő a raltegravir volt, és hozzávetőlegesen a teljes radioaktivitás 70%-át adta, a plazma maradék radioaktivitását a raltegravir-glükuronid tette ki. Azok a vizsgálatok, amelyekben izoforma-szelektív kémiai inhibitorokat és cDNS-expresszált UDP-glükuroniltranszferázt (UGT) használtak, azt mutatják, hogy az UGT1A1 a fő enzim, amely a raltegravir-glükuronid kialakulásáért felelős. Így az adatok azt jelzik, hogy a raltegravir kiürülésének legfőbb mechanizmusa emberben az UGT1A1-mediált glükuronidáció.

UGT1A1 polimorfizmus

Egy összehasonlító elemzésben, amelyben 30, *28/*28 genotípusú személyt hasonlítottak össze 27, vad típusú genotípussal rendelkező személlyel, az AUC geometriai átlagértéke (90%-os CI) 1,41 (0,96; 2,09) volt, a C_{12h} geometriai átlagértéke pedig 1,91 (1,43; 2,55). Dózismódosításra nincs szükség genetikai polimorfizmus miatt csökkent UGT1A1-aktivitással bíró alanyoknál.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Egy egészséges felnőtt önkénteseken végzett gyógyszerforma-összehasonlító vizsgálat alapján a rágótabletta és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz orális biohasznosulása magasabb a 400 mg-os tablettáénál. Ebben a vizsgálatban a rágótabletta magas zsírtartalmú étellel együtt történő bevételéhez képest átlagosan 6%-os csökkenéshez vezetett az AUC, 62%-os csökkenéshez a C_{max} és 188%-os növekedéshez a C_{12h} -értékekben. A rágótabletta magas zsírtartalmú étellel együtt történő bevétel nem változtatja meg a raltegravir farmakokinetikáját klinikailag számottevő mértékben, és a rágótablettát ételtől függetlenül lehet szedni. Az étkezés hatását a granulátumra belsőleges szuszpenzióhoz nem vizsgálták.

Az 5. táblázat a 400 mg-os tablettát, a rágótablettát, és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz farmakokinetikai paramétereit tünteti fel testtömeg alapján.

5. táblázat

Raltegravir farmakokinetikai paraméterek, IMPAACT P1066, a 4.2 pontban szereplő adagok beadását követően (kivéve az újszülötteket)

Testtömeg	Gyógyszerforma	Adag	N*	Geometriai átlag (%CV†) AUC _{0-12h} (μM•h)	Geometriai átlag (%CV†) C _{12h} (nM)
≥ 25 kg	Filmtabletta	400 mg naponta kétszer	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥ 25 kg	Rágótabletta	Testtömegfüggő adagolás, ld. adagolási táblázat a rágótablettához	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 kg - kevesebb mint 25 kg	Rágótabletta	Testtömegfüggő adagolás, ld. adagolási táblázat a rágótablettához	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 kg - kevesebb mint 20 kg	Belsőleges szuszpenzió	Testtömegfüggő adagolás, ld. adagolási táblázat a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz	19	24,5 (43%)	113 (69%)
*A végső javasolt adagnál intenzív farmakokinetikai (FK) eredményeket mutató betegek száma. †Geometriai variációs együttható.					

Idősek

Az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a raltegravir farmakokinetikájára a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirral vizsgált korcsoportban. Az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a raltegravir farmakokinetikájára a naponta egyszer alkalmazott 1200 mg (2×600 mg) raltegravirt vizsgáló ONCEMRK vizsgálatban.

Nem, rassz, etnikai hovatartozás és testtömeg

Nem voltak klinikailag jelentős eltérések a nem, a rassz, az etnikai hovatartozás vagy a testtömeg tekintetében felnőtteknél a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirnál, és nem következtek a raltegravir farmakokinetikájára gyakorolt klinikailag számottevő hatásra sem A naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravir (2×600 mg) esetében a populációs farmakokinetikai vizsgálat szintén azt igazolta, hogy a nem, a rassz, az etnikai hovatartozás és a testtömeg hatásai klinikailag nem számottevőek.

Vesekárosodás

A gyógyszer változatlan formában történő vesén keresztüli kiválasztása a kiürülés kevésbé jelentős útja. Felnőtteknél nem volt klinikailag fontos farmakokinetikai eltérés a súlyos veseelégtelenségben szenvedő és az egészséges alanyok között (lásd a naponta kétszer alkalmazandó 400 mg-os tabletta alkalmazási előírásának 4.2 pontját). Mivel a raltegravir dializálhatóságának mértéke ismeretlen, a dialízis előtti gyógyszeradás kerülendő. A naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirt nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegek bevonásával, azonban a naponta kétszer alkalmazott 400 mg-os tablettánál tapasztaltak alapján nem várható klinikailag számottevő hatás.

Májkárosodás

A raltegravir elsődlegesen májban történő glükuronidáción keresztül ürül ki. Felnőtteknél nem volt klinikailag jelentős farmakokinetikai eltérés a közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő és az egészséges alanyok között. A súlyos májelégtelenség hatását a raltegravir farmakokinetikájára nem vizsgálták (lásd a naponta kétszer adott 400 mg-os tabletta alkalmazási előírásának 4.2 és 4.4 pontját). A naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával, azonban a naponta kétszer alkalmazott 400 mg-os tablettánál tapasztaltak alapján az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetében nem várható klinikailag számottevő hatás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A raltegravir nem-klinikai hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, fejlődésre kifejtett toxicitási és gyermekkori toxicitási – vizsgálatait egereken, patkányokon, kutyákon és nyulakon végezték el. A klinikai expozíciós szinteket jóval meghaladó expozíciós szinteken jelentkező hatások nem jelentenek különleges kockázatot humán vonatkozásban.

Mutagenitás

Nem mutattak ki mutagenitást vagy genotoxicitást *in vitro* mikróbas mutagenézis (Ames) vizsgálatokban, *in vitro* alkáli elúciós DNS-töréskeresztekben és *in vitro*, valamint *in vivo* kromoszóma aberráció-vizsgálatokban.

Karcinogenitás

A raltegravir egy egereken végzett karcinogenitási vizsgálata nem igazolt karcinogén potenciált. A legmagasabb adagok mellett, azaz 400 mg/ttkg/nap a nőstényeknél, és 250 mg/ttkg/nap a hímeknél, a szisztémás expozíció a naponta egyszer adott 1200 mg klinikai dózissal tapasztalhatóhoz hasonló volt. Patkányokban orr/ orrgarat tumorokat (squamosus sejtes carcinoma) találtak napi 300 és 600 mg/ttkg dózissal a nőstényeknél, illetve napi 300 mg/ttkg dózissal a hímeknél. Az ilyen típusú neoplasia az orális gyomorszonda-táplálással történő gyógyszeradagolás közben az orr/orrgarat nyálkahártyára lerakódott és/vagy a belélegzett gyógyszer, és az ennek következtében kialakuló krónikus irritáció és gyulladás következménye lehet. Valószínűleg ez a tervezett klinikai alkalmazás szempontjából korlátozott jelentőséggel bír. A mellékhatást még nem okozó szintnél a szisztémás expozíció mértéke hasonló volt a naponta egyszeri 1200 mg-os klinikai dózissal tapasztaltakhoz. A mutagenitás és klasztogenitás értékelésére végzett standard genotoxicitási vizsgálatok negatívak lettek.

Fejlesztési toxicitás

A raltegravir nem bizonyult teratogénnek patkányok és nyulak fejlődési toxicitás vizsgálata során. Patkányoknál a normális fejlődési folyamattól való eltérés, a többletbordákkal születés incidenciájának kismértékű emelkedése volt megfigyelhető olyan almokból származó foetusoknál, ahol a raltegravir expozíció az AUC_{0-24 h}-érték alapján az ajánlott humán dózis melletti humán expozíció hozzávetőlegesen 4,4-szerese volt. Fejlesztési toxicitás nem volt megfigyelhető az ajánlott humán dózis melletti humán expozíció 3,4-szeresénél. Nyulaknál hasonló jelenségek nem voltak megfigyelhetők.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

- Mikrokristályos cellulóz
- Hipromellóz 2910
- Magnézium-sztearát
- Kroszkarmellóz-nátrium

Filmbevonat

- Laktóz-monohidrát
- Hipromellóz 2910
- Titán-dioxid
- Triacetin
- Sárga vas-oxid
- Fekete vas-oxid

A tabletták nyomokban karnauba pálmaviaszt is tartalmazhat.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt a nedvességmegkötővel együtt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE)-ből készült, gyermekbiztonsági polipropilén zárókupakkal, indukciós zárófoliával és nedvességmegkötő szilikagéllel ellátott tartály.

Kétféle kiszerelés létezik: 1 db, 60 tablettát tartalmazó tartály és 180 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (3 db, egyenként 60 tablettát tartalmazó tartály).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. december 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. május 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 25 mg rágótabletta
ISENTRESS 100 mg rágótabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg raltegravirt tartalmaz (kálium formájában) rágótablettánként.
100 mg raltegravirt tartalmaz (kálium formájában) rágótablettánként.

Ismert hatású segédanyagok - 25 mg

Legfeljebb 0,54 mg fruktózt, 0,47 mg aszpartámot (E 951), 3,5 mg szacharózt és 1,5 mg szorbitot (E 420) tartalmaz rágótablettánként.

Ismert hatású segédanyagok - 100 mg

Legfeljebb 1,07 mg fruktózt, 0,93 mg aszpartámot (E 951), 7 mg szacharózt és 2,9 mg szorbitot (E 420) tartalmaz rágótablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Rágótabletta

Rágótabletta - 25 mg

Halványsárga színű, kerek rágótabletta, az egyik oldalán MSD vállalati logóval, a másik oldalon pedig „473” jelzéssel.

Rágótabletta -100 mg

Halvány narancssárga színű, ovális, mindkét oldalán felezővonallal ellátott rágótabletta, egyik oldalán MSD vállalati logóval, illetve „477” jelzéssel, a másik oldalán pedig jelzés nélkül.

A tablettát két egyenlő, 50 mg-os adagra osztható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az ISENTRESS egyéb retrovírus elleni gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva a humán immundeficiencia vírus-fertőzés (HIV-1) kezelésére javallott (lásd 4.2, 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Az ISENTRESS-t egyéb aktív retrovírus elleni kezelésekkel (antiretroviral therapy, ART) kombinációban kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A rágótabletta legnagyobb adagja naponta kétszer 300 mg.

Mivel a gyógyszerformák eltérő farmakokinetikai profillal rendelkeznek, a 400 mg-os vagy a 600 mg-os tablettát sem a rágótablettákkal, sem a granulátummal belsőleges szuszpenzióhoz nem helyettesíthető (lásd 5.2 pont). A rágótablettákat és a granulátumot belsőleges szuszpenzióhoz HIV-fertőzött serdülőknél (12-18 év) illetve felnőtteknél nem vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

Legalább 11 kg testtömegű gyermekeknél: testtömegfüggő, legfeljebb 300 mg-os rágótabletta adag, naponta kétszer, az 1. és 2. táblázatban feltüntetettek szerint. A rágótabletták 25 mg-os és felezhető, 100 mg-os hatáserősségben elérhetőek.

A jelen adagolási ajánlások alapjául szolgáló korlátozott adatokat lásd az 5.2 pontban.

1. táblázat

Az ISENTRESS rágótabletta ajánlott adagja* legalább 25 kg testtömegű gyermekeknél

Testtömeg (kg)	Adag	Rágótabletták száma
25 – kevesebb mint 28	naponta kétszer 150 mg	1,5 × 100 mg [†] naponta kétszer
28 – kevesebb mint 40	naponta kétszer 200 mg	2 × 100 mg naponta kétszer
Legalább 40	naponta kétszer 300 mg	3 × 100 mg naponta kétszer
*A testtömeg alapján megállapított javasolt adagolás a rágótabletta esetén körülbelül 6 mg/kg/adag naponta kétszer (lásd 5.2 pont).		
[†] A 100 mg-os rágótabletta két egyenlő, 50 mg-os adagra osztható. A tablettá szétaprózását azonban amikor csak lehet, el kell kerülni.		

Ha a beteg legalább 4 hetes és testtömege legalább 3 kg, de kevesebb, mint 25 kg: a testtömeg alapján megállapított adagolást lásd a 2. táblázatban.

A 11-20 kg testtömegű betegeknek a rágótabletta és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz egyaránt alkalmazható a 2. táblázatban előírtak szerint. A 20 kg-os testtömeg eléréséig a beteg maradhat a belsőleges szuszpenzió alkalmazásánál. A megfelelő adagolást lásd a 2. táblázatban (lásd 5.1 pont).

2. táblázat

Az ISENTRESS granulátum belsőleges szuszpenzióhoz és rágótabletta ajánlott adagja* legalább 4 hetes és 3-25 kg testtömegű gyermekeknél

Testtömeg (kg)	Szuszpenzió beadandó mennyisége (adagja)	Rágótabletták száma
3 – kevesebb mint 4	naponta kétszer 2,5 ml (25 mg)	
4 – kevesebb mint 6	naponta kétszer 3 ml (30 mg)	
6 – kevesebb mint 8	naponta kétszer 4 ml (40 mg)	
8 – kevesebb mint 11	naponta kétszer 6 ml (60 mg)	
11 – kevesebb mint 14 [†]	naponta kétszer 8 ml (80 mg)	naponta kétszer 3 × 25 mg
14 – kevesebb mint 20 [†]	naponta kétszer 10 ml (100 mg)	naponta kétszer 1 × 100 mg
20 – kevesebb mint 25		naponta kétszer 1,5 × 100 mg [‡]
*A testtömeg alapján megállapított javasolt adagolás a rágótablettára és a 10 ml vízben elkészített belsőleges szuszpenzióra vonatkozóan körülbelül naponta kétszer 6 mg/ttkg/adagon alapul (lásd 5.2 pont).		
[†] 11 és 20 kg testtömeg között bármely gyógyszerforma alkalmazható.		
Megjegyzés: A rágótabletták 25 mg-os és 100 mg-os tabletták formájában érhetők el.		
[‡] A 100 mg-os rágótabletta két egyenlő, 50 mg-os adagra osztható.		
A tablettá szétaprózását azonban amikor csak lehet, el kell kerülni.		

Koraszülött újszülöttekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok. Az ISENTRESS alkalmazása nem javasolt koraszülötteknél.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy rendszeresen keressék fel kezelőorvosukat, mivel az ISENTRESS adagját a gyermek növekedésének függvényében kell módosítani.

További elérhető gyógyszerformák és hatáserősségek

Az ISENTRESS 400 mg-os tabletta formájában, illetve granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formájában is elérhető. A további adagolási információkat lásd a 400 mg-os tabletta és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírásában.

A raltegravir biztonságosságát és hatásosságát koraszülött (< 37 terhességi hét) és alacsony születési súlyú (< 2000 g) újszülöttek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok ebben a betegcsoportban, és nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az ISENTRESS felnőttek és (legalább 40 kg testtömegű) gyermekek és serdülők részére is elérhető 600 mg-os tabletta formájában, amely a korábban nem kezelt betegeknél vagy a kezdő kezelésként naponta kétszer 400 mg ISENTRESS-t kapó, virológiailag szuppresszált betegeknél naponta egyszer 1200 mg-os (két 600 mg-os tabletta) adagban alkalmazandó. További adagolási információkat lásd a 600 mg-os tabletta alkalmazási előírásában.

Idősek

Idősek esetében korlátozott információ áll rendelkezésre a raltegravir alkalmazásával kapcsolatban (lásd 5.2 pont). Ennek megfelelően az ISENTRESS-t ebben a betegcsoportban körültekintően kell alkalmazni.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében dózismódosításra nincs szükség (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes mértékű májkárosodás esetén dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a raltegravir biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg. Ennek megfelelően az ISENTRESS-t körültekintően kell alkalmazni súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az ISENTRESS rágótabletták étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehetők (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a jelenleg alkalmazott retrovírus elleni terápia nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést és nem bizonyított, hogy megakadályozza a HIV fertőzött vérrrel történő áttérjedését másokra.

A raltegravir a rezisztencia szempontjából viszonylag alacsony genetikai korláttal rendelkezik, ezért a raltegravirt, amikor lehetséges, mindig két másik, aktív retrovírus elleni kezeléssel együttesen kell alkalmazni, hogy a virológiai hatástalanság és a rezisztencia kialakulásának lehetősége minimalizálható legyen (lásd 5.1 pont).

Korábban nem kezelt betegekben a raltegravir használatára vonatkozó klinikai vizsgálati adatok csak a raltegravir és két nukleotid reverz transzkriptáz-gátló (NRTI) (emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát) együttes alkalmazására korlátozódnak.

Depresszió

Beszámoltak depresszióról, ide értve az öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást, főként olyan betegekben, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel a kórtörténetében.

Körültekintően kell eljárni az olyan betegeknel, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel a kórtörténetében.

Májkárosodás

Súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetében a raltegravir biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg. Ennek megfelelően a raltegravirt körültekintően kell alkalmazni súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Fennálló májműködési zavarban, beleértve a krónikus hepatitiszt, szenvedő betegeknel nagyobb gyakorisággal alakul ki kóros májfunkciós eltérés a kombinált retrovírus elleni terápia során, és az általános gyakorlatnak megfelelően megfigyelés alatt kell őket tartani. Ha a májbetegség súlyosbodása bizonyossá válik, meg kell fontolni a terápia megszakítását vagy abbahagyását.

A krónikus B vagy C típusú hepatitiszben szenvedő és kombinált retrovírus elleni kezelésben részesülő betegek fokozottan ki vannak téve a súlyos és potenciálisan végzetes, májjal kapcsolatos mellékhatások kockázatának.

Osteonecrosis

Bár az etiológiájában több tényező játszik szerepet (úgy mint kortikoszteroid-használat, alkoholfogyasztás, súlyos immunszuppresszió, magasabb testtömegindex), az osteonecrosis eseteit mégis olyan betegeknel jelentették nagyobb számban, akiknek előrehaladott HIV-fertőzése volt és/vagy hosszan tartó, kombinált retrovírus elleni terápiában részesültek. A betegeket tájékoztatni kell, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmat, ízületi merevséget vagy mozgásbeli nehézséget tapasztalnak.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált retrovírus elleni terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium-fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* (korábbi nevén *Pneumocystis carinii*) okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Antacidumok

A raltegravir együttadása alumínium és magnézium tartalmú antacidumokkal csökkent raltegravir plazmaszintet eredményezett. A raltegravir együttadása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Rifampicin

A raltegravir és az uridin-difoszfát-glükuroniltranszferáz (UGT) 1A1 erős induktorainak (pl. rifampicin) együttadásánál körültekintően kell eljárni. A rifampicin csökkenti a raltegravir plazmaszintjét, a raltegravir hatásosságára gyakorolt hatása ismeretlen. Mindazonáltal ha a rifampicinnel történő együttadás elkerülhetetlen, felnőttek esetében megfontolható a raltegravir dózisának megkétszerezése. A raltegravir és a rifampicin 18 évesnél fiatalabb betegeknel történő együttes alkalmazására vonatkozóan nincs iránymutatásul szolgáló adat (lásd 4.5 pont).

Myopathia és rhabdomyolysis

Jelentettek myopathiát és rhabdomyolysist. Azoknál a betegeknél, akik korábban myopathiában vagy rhabdomyolysisben szenvedtek, vagy akiknél jelen van bármilyen hajlamosító tényező, beleértve más gyógyszerek használatát, amelyek ezeket az állapotokat okozhatják, körültekintően kell eljárni (lásd 4.8 pont).

Súlyos bőr- és túlérzékenységi reakciók

Súlyos, potenciálisan életveszélyes és halálos kimenetelű bőrreakciókat jelentettek olyan betegeknél, akik raltegravirt szedtek; az esetek többségében olyan egyéb gyógyszerekkel egyidejűleg, melyek összefüggésbe hozhatóak ezekkel a reakciókkal. Stevens–Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis esetek is előfordultak ezek között. Beszámoltak túlérzékenységi reakciókról is, melyek jellemzői a kiütések, szisztémás eltérések és időnként szervi dysfunctio – ideértve a májelégtelenséget – voltak. A raltegravir és egyéb gyanúsítható szerek szedését azonnal abba kell hagyni, ha súlyos bőrreakciók okozta panaszok vagy tünetek, illetve túlérzékenységi reakciók lépnek fel (melyek többek között, de nem kizárólag, az alábbiakat foglalják magukba: súlyos bőrkiütés vagy lázzal, általános rossz közérzettel, fáradtsággal, izom- vagy ízületi fájdalmakkal, hólyagokkal, orális laesióval, kötőhártya-gyulladással, arc-oedemával, hepatitisszel, eosinophiliával, angiooedemával együtt járó kiütések). A beteg klinikai állapotát – ideértve a hepaticus aminoszférazok szintjét is – figyelemmel kell kísérni, és meg kell kezdeni a szükséges terápiát. Ha a súlyos bőrkiütés fellépését követően a raltegravir vagy más gyanúsítható szerekkel történő kezelés leállítása késedelmet szenved, életveszélyes reakció alakulhat ki.

Kiütések

Olyan korábban már kezelt betegeknél, akik raltegravirt és darunavirt tartalmazó kezelésben részesültek, gyakrabban fordult elő kiütés, mint a raltegravirt darunavir nélkül vagy a darunavirt raltegravir nélkül kapó betegeknél (lásd 4.8 pont).

25 mg-os rágótabletta

Fruktóz

Ez a gyógyszer legfeljebb 0,54 mg fruktózt tartalmaz tablettánként.
A fruktóz károsíthatja a fogakat.

Szorbit

Ez a gyógyszer legfeljebb 1,5 mg szorbitot (E 420) tartalmaz tablettánként.
A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

Aszpartám

Ez a gyógyszer aszpartámot (E 951) tartalmaz, ami egy fenilalanin forrás. Minden 25 mg-os rágótabletta legfeljebb 0,47 mg aszpartámot tartalmaz, ami megfelel legfeljebb 0,05 mg fenilalaninnak. Ártalmas lehet fenilketonuriában szenvedő betegek esetén.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Szacharóz

Ez a készítmény legfeljebb 3,5 mg szacharózt tartalmaz 25 mg-os rágótablettánként.
Fogkárosodást okozhat.
Ritkán előfordul, örökletes fruktóztoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban

vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

100 mg-os rágótabletta

Fruktóz

Ez a gyógyszer legfeljebb 1,07 mg fruktózt tartalmaz tablettánként.
A fruktóz károsíthatja a fogakat.

Szorbit

Ez a gyógyszer legfeljebb 2,9 mg szorbitot (E 420) tartalmaz tablettánként.
A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

Aszpartám

Ez a gyógyszer aszpartámot (E 951) tartalmaz, ami egy fenilalanin forrás. Minden 100 mg-os rágótabletta legfeljebb 0,93 mg aszpartámot tartalmaz, ami megfelel legfeljebb 0,10 mg fenilalaninnak. Ártalmas lehet fenilketonuriában szenvedő betegek esetén.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Szacharóz

Ez a gyógyszer legfeljebb 7 mg szacharózt tartalmaz 100 mg-os rágótablettánként.

Fogkárosodást okozhat.

Ritkán előforduló, örökletes fruktóztoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Az *in vitro* vizsgálatok alapján a raltegravir nem szubsztrátja a citokróm P450 (CYP) enzimeknek, nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A enzimeket, nem gátolja az UDP-glükuroniltranszferáz (UGT) 1A1 és 2B7 enzimeket, nem indukálja a CYP3A4 enzimet és nem gátolja a P-glikoprotein-mediált transzportot. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a raltegravir hatással lenne azon gyógyszerek farmakokinetikájára, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy a P-glikoproteinek szubsztrátjai.

In vitro és *in vivo* vizsgálatok alapján a raltegravir legfőképpen egy UGT1A1-mediált glükuronidációs metabolizációs folyamaton keresztül választódik ki.

A raltegravir farmakokinetikájában jelentős inter- és intra-individuális variabilitást figyeltek meg.

A raltegravir hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Az interakciós vizsgálatok során a raltegravirnak nem volt klinikailag jelentős hatása az etravirin, a maravirok, a tenofovir-dizoproxil-fumarát, a hormonális fogamzásgátlók, a metadon, a midazolám vagy a boceprevir farmakokinetikájára.

Néhány vizsgálatban a raltegravir és a darunavir együttes alkalmazása enyhe csökkenést eredményezett a darunavir plazmakoncentrációiban. Ennek hatásmechanizmusa nem ismert. A raltegravir hatása a darunavir plazmakoncentrációira azonban nem tűnik klinikailag jelentősnek.

Más gyógyszerek hatása a raltegravir farmakokinetikájára

Mivel a raltegravir elsősorban az UGT1A1 enzim által metabolizálódik, a raltegravir és az erős UGT1A1-induktorok (pl. rifampicin) együttadásakor körültekintően kell eljárni. A rifampicin csökkenti a raltegravir plazmaszintjét; a raltegravir hatásosságára gyakorolt hatása ismeretlen. Mindazonáltal ha a rifampicinnel történő együttadás elkerülhetetlen, felnőttek esetében megfontolható a raltegravir dózisának megkétszerezése. A raltegravir és a rifampicin 18 évesnél fiatalabb betegeknek történő együttes alkalmazására vonatkozóan nincs iránymutatásul szolgáló adat (lásd 4.4 pont). Más erős gyógyszermetabolizáló enziminduktorok, mint a fenitoin és fenobarbitál, hatása az UGT1A1 enzimre ismeretlen. A kevésbé erős induktorok (pl. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glükokortikoidok, orbáncfű, pioglitazon) a raltegravir ajánlott dózisával alkalmazhatóak.

A raltegravir és az ismert erős UGT1A1 inhibitorok, pl. atazanavir együttadása növelheti a raltegravir plazmakoncentrációját. A kevésbé potens UGT1A1-inhibitorok (pl. indinavir, szakvinavir) szintén megemelik a raltegravir plazmakoncentrációját, de az atazanavirral összehasonlítva csak kisebb mértékben. Emellett a tenofovir-dizoproxil-fumarát is növelheti a raltegravir plazmakoncentrációját, aminek azonban a hatásmechanizmusa nem tisztázott (lásd 3. táblázat). A klinikai vizsgálatok során a betegek jelentős hányada atazanavirt és/vagy tenofovir-dizoproxil-fumarátot használt az optimalizált alapkezelés részeként, melyek a raltegravir plazmaszintjének növekedését okozzák. Azoknál a betegeknek, akik atazanavirt és/vagy tenofovir-dizoproxil-fumarátot használtak, a biztonságossági profil általánosságban hasonló volt azon betegekéhez, akik nem használták ezeket a szereket. Ennek megfelelően dózismódosításra nincs szükség.

A raltegravir és két vegyértékű fémkationokat tartalmazó antacidumok együttadása kelátképződés miatt csökkentheti a raltegravir felszívódását, mely csökkent raltegravir plazmaszintet eredményez. Alumínium és magnézium tartalmú antacidum bevétele a raltegravir alkalmazásának időpontjától számított 6 órán belül jelentős mértékben csökkentette a raltegravir plazmaszintjét. Ezért a raltegravir együttadása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt. A raltegravir és kalcium-karbonát tartalmú antacidum együttadása csökkentette a raltegravir plazmaszintjét, azonban ez az interakció nem tekinthető klinikailag jelentősnek. Ezért raltegravir és kalcium-karbonát tartalmú antacidumok együttadásakor nincs szükség dózismódosításra.

A raltegravir együttadása a gyomor pH-t növelő egyéb szerekekkel (pl. omeprazol és famotidin) növelheti a raltegravir felszívódási sebességét, és emelkedett raltegravir plazmaszintet eredményezhet (lásd 3. táblázat). A III. fázisú klinikai vizsgálatokban protonpumpa gátlókat vagy H₂-antagonistákat kapó betegek alcsoportjaiban a biztonságossági profil hasonló volt azokéhoz, akik nem szedték ezeket a savcsökkentőket. Ezért protonpumpa gátlók vagy H₂ antagonisták alkalmazása esetén nem szükséges a dózis módosítása.

Valamennyi interakciós vizsgálatot felnőtteken végezték.

3. táblázat

Farmakokinetikai interakciós adatok felnőttekben

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
RETROVÍRUS ELLENI SZEREK		
<i>Proteáz-inhibitorok (PI)</i>		
atazanavir /ritonavir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C _{12h} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (UGT1A1-gátlás)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
tipranavir /ritonavir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C _{12h} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1-indukció)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
<i>Nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok (NNRTI)</i>		
efavirenz (400 mg raltegravir egyszeri adagban)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C _{12h} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (UGT1A1-indukció)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
etravirin (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (UGT1A1-indukció) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C _{12h} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Sem a raltegravir, sem az etravirin esetében nem szükséges dózismódosítás.
<i>Nukleozid/nukleotid reverztranszkriptáz-inhibitorok</i>		
tenofovir-dizoproxil-fumarát (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (interakció mechanizmusa ismeretlen) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Sem a raltegravir, sem a tenofovir-dizoproxil-fumarát dózismódosítása nem szükséges.
<i>CCR5-inhibitorok</i>		
maravirok (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (az interakció mechanizmusa ismeretlen) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C _{12h} ↓ 10% maravirok C _{max} ↓ 21%	Sem a raltegravir, sem a maravirok esetében nem szükséges dózismódosítás.
HEPATITIS C-VÍRUS ELLENI SZEREK		
<i>NS3/4A proteáz inhibitorok (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg egyszeri adag)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12hr} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% (interakció mechanizmusa ismeretlen)	Sem a raltegravir, sem a boceprevir esetében nem szükséges dózismódosítás.
ANTIMIKRÓBÁS SZEREK		
<i>Antimycobacteriális szerek</i>		
rifampicin (400 mg raltegravir egyszeri adagban)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (UGT1A1-indukció)	A rifampicin csökkenti a raltegravir plazmaszintjét. Ha a rifampicinnel történő együttadás elkerülhetetlen, megfontolható a raltegravir dózisének megkétszerezése (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
SZEDATÍVUMOK		
midazolám (400 mg raltegravir naponta kétszer)	midazolám AUC ↓ 8% midazolám C _{max} ↑ 3%	Sem a raltegravir, sem a midazolám dózismódosítása nem szükséges. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a raltegravir se nem induktora, se nem inhibitora a CYP3A4 enzimnek, így nem várható, hogy a raltegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a CYP3A4enzim szubsztrátjai.
FÉMKATION TARTALMÚ ANTACIDUMOK		
alumínium és magnézium-hidroxid tartalmú antacidum (raltegravir 400 mg naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C_{12 h} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44% <u>2 órával a raltegravir előtt</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C_{12 h} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51% <u>2 órával a raltegravir után</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C_{12 h} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24% <u>6 órával a raltegravir előtt</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C_{12 h} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10% <u>6 órával a raltegravir után</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C_{12 h} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10% (kelátképződés fémkationokkal)	Az alumínium és magnézium tartalmú antacidumok csökkentik a raltegravir plazmaszintjét. A raltegravir együttadása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt.
kalcium-karbonát tartalmú antacidum (raltegravir 400 mg naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C_{12 h} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52% (kelátképződés fémkationokkal)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
Egyéb FÉMKATIONOK		
Vas-sók	Várhatóan: raltegravir AUC ↓ (fém-sók kelátképződése)	Az egyidejűleg alkalmazott vas-sók várhatóan csökkentik a raltegravir plazmaszintjét. Amennyiben a vas-sók bevétele legalább két óra eltéréssel történik meg a raltegravir alkalmazásához képest, mérsékelhető ez a hatás.

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
H2-BLOKKOLÓK ÉS PROTONPUMPA-GÁTLÓK		
omeprazol (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12 h} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (fokozott szolubilitás)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
famotidin (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12 h} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (fokozott szolubilitás)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinil-ösztadiol Norelgesztromin (400 mg raltegravir naponta kétszer)	Etinil-ösztadiol AUC ↓ 2% Etinil-ösztadiol C _{max} ↑ 6% Norelgesztromin AUC ↑ 14% Norelgesztromin C _{max} ↑ 29%	Sem a raltegravir sem az (ösztrogén- és/vagy progeszteron-alapú) hormonális fogamzásgátlók dózismódosítása nem szükséges.
OPIOID ANALGETICUMOK		
metadon (400 mg raltegravir naponta kétszer)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Sem a raltegravir, sem a metadon esetében nem szükséges dózismódosítás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A raltegravir rágótabletta terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Nagy mennyiségű adat - 400 mg raltegravir naponta kétszeri alkalmazása esetén az első trimeszterben lévő terhes nőknél (több mint 1000 leendő terhességből származó vizsgálati eredmény) - azt igazolja, hogy a raltegravirnak nincs malformatív toxikus hatása. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Közepes mennyiségű adat - 400 mg raltegravir naponta kétszeri alkalmazása esetén a második és/vagy harmadik trimeszterben lévő terhes nőknél (300-1000 leendő terhességből származó vizsgálati eredmény) - azt igazolja, hogy a raltegravirnak nincs feto/neonatalis toxikus hatása.

A raltegravir rágótablettát terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a várható előny igazolja a magzatra gyakorolt potenciális kockázatot. Az ajánlott adagolás a 4.2 pontban szerepel.

Retrovírus elleni kezelés mellett létrejövő terhességek adatbázisa

Azon terhességek anyai és magzati kimenetelének figyelemmel kísérése érdekében, ahol a raltegravir véletlenül terhesség alatt került beadásra, létrehoztak egy retrovírus elleni kezelés mellett létrejövő terhességekkel kapcsolatos adatbázist. A kezelőorvosoknak ajánlott betegeiket regisztrálni ebben az adatbázisban.

Általános szabály, hogy amikor antiretrovirális szerek alkalmazásáról döntünk terhes nők HIV-fertőzésének kezelése, és következésképpen az újszülöttkori vertikális HIV-fertőződés kockázatának csökkentése érdekében, az állatkísérleti adatokat és a terhes nőknél megfigyelt klinikai tapasztalatokat kell figyelembe venni a magzatra vonatkozó biztonságosság meghatározásához.

Szoptatás

A raltegravir/a raltegravir metabolitjai oly mértékben választódik ki/választódnak ki a humán anyatejbe, hogy valószínűleg hatással van/vannak az anyatejjel táplált újszülött gyermekekre/csecsemőre. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai

adatok a raltegravir/a raltegravir metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Legfeljebb napi 600 mg/ttkg-os adagig, mely a javasolt humán dózis expozíciót 3-szoros mértékben meghaladó expozíciót eredményezett, nem mutatkozott a termékenységre gyakorolt hatás hím és nőstény patkányokban történő alkalmazás során.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Néhány esetben beszámoltak szédülésről raltegravirt tartalmazó protokoll alkalmazása során. A szédülés befolyásolhatja néhány beteg a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Randomizált klinikai vizsgálatokban a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirt fix vagy optimalizált alapterápiában adott kezelési sémákkal kombinációban alkalmazták korábban nem kezelt (N = 547) és korábban már kezelt (N = 462) felnőtteknél legfeljebb 96 hétig. További 531, korábban nem kezelt felnőtt kapott naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirt emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxil-fumaráttal legfeljebb 96 hétig. Lásd 5.1 pont.

A kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás, a hányinger és a hasi fájdalom voltak. A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás az immunrekonstitúciós szindróma és a kiütések voltak. A raltegravir szedésének mellékhatások miatt történő abbahagyásának aránya 5% vagy kevesebb volt a klinikai vizsgálatokban.

A rhabdomyolysis a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravir forgalomba hozatalát követő alkalmazás során nem gyakran jelentett súlyos mellékhatás volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat tartalmazza azokat a mellékhatásokat szervrendszerek szerinti besorolásban, amelyek a vizsgálóorvosok szerint okozati összefüggésben álltak (az önmagában vagy egyéb retrovírus elleni kezeléssel kombinációban adott) raltegravirral, valamint a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során megfigyelt mellékhatásokat is. A gyakorisági kategóriák: gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások Raltegravir (önmagában vagy egyéb ART-val kombinációban adva)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nem gyakori	herpes genitalis, folliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, herpesvírus-fertőzés, herpes zoster, influenza, nyirokcsomótályog, molluscum contagiosum, nasopharyngitis, felső légúti fertőzés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott típusú daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori	bőr papilloma

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások Raltegravir (önmagában vagy egyéb ART-val kombinációban adva)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	anaemia, vashiányos anaemia, nyirokcsomó-fájdalom, lymphadenopathia, neutropenia; thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	immunrekonstitúciós szindróma, gyógyszer-túlérzékenység, túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	étvágycsökkenés cachexia, diabetes mellitus, dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, hyperglycemia, hyperlipidemia, hyperphagia, étváagnövekedés, polydipsia, testzsír rendellenesség
Pszichiátriai kórképek	Gyakori Nem gyakori	különös álmok, álmatlanság, rémálmok, rendellenes viselkedés, depresszió mentális zavarok, öngyilkossági kísérlet, szorongás, zavartság, hangulatromlás, major depresszió, elalvási problémák, megváltozott kedélyállapot, pánikroham, alvászavar, öngyilkossági gondolatok, öngyilkos magatartás (különösen azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi anamnézisben pszichiátriai betegség szerepel)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	szédülés, fejfájás, pszichomotoros hiperaktivitás amnesia, carpal tunnel-szindróma, cognitiv zavar, figyelemzavar, posturalis szédülés, dysgeusia, hypersomnia, hypaesthesia, letargia, memóriazavar, migrén, peripheriás neuropathia, paraesthesia, somnolentia, tensiós fejfájás, tremor, rossz alvásminőség
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	látáscsökkenés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori Nem gyakori	vertigo tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	palpitatio, sinus bradycardia, ventricularis extrasystolék
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	hőhullám, hypertonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	dysphonia, epistaxis, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	hasi puffadás, hasi fájdalom, hasmenés, flatulentia, hányinger, hányás, dyspepsia gastritis, hasi discomfort, felhasi fájdalom, hasi érzékenység, anorectalis discomfort, szorulás, szájszárazság, epigastrialis discomfort, erosiv duodenitis, böfögés, gastroesophagealis reflux betegség, gingivitis, glossitis, odynophagia, acut pancreatitis, pepticus fekély, végbélvérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	hepatitis, hepaticus steatosis, alkoholos hepatitis, májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet	Gyakori	kiütés

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások Raltegravir (önmagában vagy egyéb ART-val kombinációban adva)
betegségei és tünetei	Nem gyakori	acne, alopecia, dermatitis acneiforme, bőrszárazság, erythema, zsírvesztés az arcról, hyperhidrosis, lipoatrophia, szerzett lipodystrophia, lipohypertrophia, éjszakai izzadás, prurigo, pruritus, generalizált pruritus, macularis kiütés, maculopapularis kiütés, viszkető kiütés, bőr lesio, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnson szindróma, gyógyszer okozta kiütés eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	arthralgia, arthritis, hátfájás, lágyékfájdalom, mozgásszervi fájdalom, myalgia, nyakfájás, osteopenia, végtagfájdalom, tendinitis, rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	veseelégtelenség, nephritis, nephrolithiasis, nocturia, veseciszta, vesekárosodás, tubulointerstitialis nephritis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	erectilis dysfunctio, gynaecomastia, menopausalis tünetek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	asthenia, fáradtság, pyrexia
	Nem gyakori	mellkasi discomfort érzés, hidegrázás, arc oedema, a zsír szövet mennyiségének növekedése, idegesség, általános rossz közérzet, submandibularis terime, peripheriás oedema, fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz, atípusos lymphocyták, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, a vér trigliceridszintjének emelkedése, emelkedett lipáz-szint, a vér hasnyálmirigy-amiláz szintjének emelkedése
	Nem gyakori	csökkent abszolút neutrofilszám, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint, a vér albuminszintjének csökkenése, a vér amilázszintjének emelkedése, a vér bilirubinszintjének emelkedése, a vér emelkedett koleszterinszintje, a vér kreatininszintjének emelkedése, emelkedett vércukorszint, a vér karbamidszintjének emelkedése, emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, az éhomi vércukorszint emelkedése, cukor jelenléte a vizeletben, a high density lipoprotein szintjének emelkedése, a nemzetközi normalizált arány (INR) értékének emelkedése, a low density lipoprotein szintjének emelkedése, csökkent thrombocyta-szám, vörösvértest jelenléte a vizeletben, a derék-körfogat növekedése, súlygyarapodás, csökkent fehérvérsejtszám
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	véletlen túlادagolás

A kiválasztott mellékhatások leírása

Korábban már kezelt és nem kezelt betegeknek, akik egyéb antiretrovirális készítményekkel együtt kezdték el a raltegravir-kezelést, daganatos megbetegedésekről számoltak be. Az egyes daganatos betegségek fajtái és aránya jellemző volt a súlyosan immunhiányos populációra. E vizsgálatok során a rák kifejlődésének kockázata hasonló volt a raltegravirt és a komparátor készítményt kapó csoportokban.

A raltegravir-kezelésben részesülő betegek laboratóriumi értékeiben 2-4-es fokozatú kreatin-kináz eltérés volt tapasztalható. Jelentettek myopathiát és rhabdomyolysist. Körültekintően kell eljárni azoknál a betegeknek, akik korábban myopathiában vagy rhabdomyolysisben szenvedtek, vagy akiknél jelen van bármilyen hajlamosító tényező, beleértve az olyan más gyógyszerek használatát, amelyek ezeket az állapotokat okozhatják (lásd 4.4 pont).

Jelentettek osteonecrosisos eseteket, különösképpen olyan betegeknek, akik általánosan ismert rizikófaktorokkal rendelkeztek, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedtek vagy hosszú távú kombinált retrovírus elleni kezelésben (Combination Antiretroviral Therapy, CART) részesültek. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

A kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknek a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

A következő klinikai mellékhatások mindegyike legalább egy alkalommal súlyos formában jelentkezett: herpes genitalis, anaemia, immunrekonstitúciós szindróma, depresszió, mentális zavarok, öngyilkossági kísérlet, gastritis, hepatitis, veseelégtelenség, véletlen túlادagolás.

Korábban már kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a raltegravirt és darunavirt tartalmazó kezelési protokoll mellett gyakrabban észleltek kiütést, mint a darunavir nélkül raltegravirt vagy a raltegravir nélkül darunavirt tartalmazó kezelési protokollok esetén. A vizsgálóorvos által a gyógyszerrel összefüggésbe hozhatónak ítélt kiütés hasonló arányban fordult elő. A kiütések expozícióra korrigált aránya (minden okozati kategóriában) sorrendben 10,9, 4,2 és 3,8 volt 100 betegre vonatkoztatva, míg a gyógyszerrel összefüggő kiütések esetében ez az arány sorrendben 2,4, 1,1 és 2,3 volt 100 betegre vonatkoztatva. A klinikai vizsgálatokban megfigyelt kiütések súlyossága az enyhétől a közepesig terjedt, és nem eredményezte a vizsgálat felfüggesztését (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B- és/vagy C-vírus-társfertőzésben szenvedő betegek

Klinikai vizsgálatokban 79 olyan beteg volt egyidejűleg hepatitis B-vírussal fertőzött, 84 olyan beteg volt egyidejűleg hepatitis C-vírussal fertőzött, és 8 olyan beteg volt egyidejűleg hepatitis B- és C-vírussal fertőzött, aki raltegravir-kezelést kapott egyéb HIV-1 elleni szerrel kombinációban. Általánosságban a raltegravir biztonságossági profilja hasonló volt a hepatitis B- és/vagy C-vírus társfertőzésben szenvedő betegeknek, mint a hepatitis B- és/vagy C-vírus társfertőzésben nem szenvedő betegeknek, habár a kóros GOT- (ASAT) és GPT- (ALAT) értékek aránya valamivel magasabb volt a hepatitis B- és/vagy a hepatitis C-vírus-társfertőzésben szenvedők alcsoportjában.

A 96. héten a korábban már kezelt betegeknek a GOT, GPT (ASAT, ALAT) vagy a teljes bilirubin kiinduláskor mért értékeinek romlását jelző II. fokú vagy annál nagyobb mértékű laboratóriumi eltérések a raltegravirral kezelt, társfertőzött betegek 29%, 34% ill. 13%-ánál jelentkeztek, míg ezek az eltérések a többi raltegravirral kezelt beteg esetében 11%, 10% ill. 9%-ban fordultak elő. A 240. héten a korábban nem kezelt betegeknek a GOT, GPT (ASAT, ALAT) vagy a teljes bilirubin kiinduláskor mért értékeinek romlását jelző II. fokú vagy annál nagyobb laboratóriumi eltérések az raltegravirral kezelt, társfertőzött betegek 22%, 44% ill. 17%-ánál jelentkeztek, míg ezek az eltérések a többi raltegravirral kezelt beteg esetében 13%, 13% ill. 5%-ban fordultak elő.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők (2–18 évesek)

A raltegravirt egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazva 126, előzőleg már antiretrovirális kezelésben részesült, HIV-1-gyel fertőzött, 2-18 éves gyermekben és serdülőn vizsgálták az IMPAACT P1066 vizsgálatban (lásd 5.1 és 5.2 pont). A 126 betegből 96 kapta a raltegravir javasolt dózisát.

Ennél a 96 gyermeknél és serdülőnél a 48. hétig fellépő gyógyszerrel összefüggő mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a felnőtteknél megfigyeltékhez volt hasonló.

Egy beteg gyógyszerrel összefüggő klinikai mellékhatásként 3. fokozatú pszichomotoros hiperaktivitást, rendellenes viselkedést és álmatlanságot tapasztalt; egy betegnél pedig 2. fokozatú, súlyos, gyógyszerrel összefüggő allergiás kiütés lépett fel.

Egy betegnél gyógyszerrel összefüggő laboratóriumi rendellenességek (4. fokozatú GOT [ASAT] és 3. fokozatú GPT [ALAT]) léptek fel, melyek súlyosnak minősültek.

Csecsemők és kisgyermek (4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korig)

A raltegravirt egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazva 26, 4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korú, HIV-1-gyel fertőzött csecsemőnél és kisgyermeknél is vizsgálták az IMPAACT P1066 vizsgálatban (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Ennél a 26 csecsemőnél és kisgyermeknél a 48. hétig fellépő gyógyszerrel összefüggő mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltékhez.

Egy betegnél 3. fokozatú, súlyos, gyógyszerrel összefüggő allergiás kiütés lépett fel, amely a kezelés leállításához vezetett.

HIV-1 expozíció újszülötteknél

Az IMPAACT P1110 vizsgálatba (lásd 5.2 pont) a legalább 37 hetes gesztációs korú és a legalább 2 kg testtömegű csecsemők voltak beválaszthatóak. Tizenhat (16) újszülött kapott 2 adag Isentress-t a születés utáni első két hétben, és 26 újszülött kapott napi adagolásban Isentress-t 6 héten keresztül, a követés mindkét esetben 24 héten át tartott. Nem fordultak elő gyógyszerrel összefüggő klinikai mellékhatások, és a három, gyógyszerrel összefüggő laboratóriumi mellékhatást - az egyik egy átmeneti, 4-es fokozatú neutropenia volt (egy olyan vizsgálati alanyánál, aki az anyáról gyermekre történő átvitel megelőzéseként (PMTCT) zidovudint tartalmazó kezelést kapott), a másik kettő pedig bilirubinszint-emelkedés volt (egy 1-es fokozatú és egy 2-es fokozatú) - nem tekintették súlyosnak és olyanoknak, amely specifikus terápiát igényel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A raltegravir túlادagolásának kezelésével kapcsolatban nem áll rendelkezésre specifikus információ.

Túlادagolás esetén indokolt általános támogató intézkedéseket alkalmazni, tehát eltávolítani a fel nem szívódott anyagot az emésztőrendszerből, kórházi megfigyelést alkalmazni (beleértve elektrokardiogram készítését) és szükség esetén támogató kezelést kezdeni. Figyelembe kell venni, hogy a raltegravir klinikai használatban káliumsóként kerül alkalmazásra. A raltegravir dializálhatóságának mértéke ismeretlen.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírus elleni szerek, integráz inhibitorok, ATC kód: J05AJ01.

Hatásmechanizmus

A raltegravir egy integráz szál transzfer inhibitor, mely a humán immundeficiencia vírus (HIV-1) ellen hatásos. A raltegravir az integráz katalitikus aktivitását gátolja. Az integráz egy HIV által kódolt enzim, amely a vírusreplikációhoz szükséges. Az integráz gátlása megakadályozza a HIV genom kovalens inzertálódását és beépülését a gazdasejt genomjába. Ha a HIV genom nem képes beépülni, akkor nem képes az új fertőző vírusrészecskék termelését irányítani, így a beépülés gátlása megakadályozza a vírusfertőzés terjedését.

In vitro vírus elleni aktivitás

A raltegravir 31 ± 20 nM koncentrációja a HIV-1 replikáció 95%-os gátlását (IC_{95}) eredményezte (egy kezeletlen vírusfertőzött sejt kultúrához viszonyítva) humán T-limfoid sejt kultúrákban, amelyeket a sejt vonalhoz adaptált H9IIIB HIV-1 variánssal fertőztek meg. Emellett a raltegravir gátolta a vírusreplikációt a perifériás vérből nyert, mitogén-aktivált humán mononukleáris sejtekben, amelyeket a HIV-1 különböző primer klinikai izolátumaival fertőztek meg, köztük öt nem-B altípusból származó, illetve a reverz transzkriptáz-inhibitorokra és proteáz-inhibitorokra rezisztens izolátumokkal. Egy egyciklusos fertőzés vizsgálatban a raltegravir 23 olyan HIV izolátum által történő fertőzést gátolt meg, melyek között 5 nem-B altípusú és 5, 5-12 nM IC_{50} értékkel rendelkező, cirkuláló rekombináns forma volt.

Rezisztencia

Azon vírusok nagy része, amelyeket olyan betegekből izoláltak, akik nem reagáltak a raltegravir kezelésre, a vírus két vagy több mutációjának az integrázban történő megjelenése miatt magas szintű raltegravir rezisztenciával rendelkezett. A legtöbb vírus a 155. aminosavon (N155 H-ra változott), a 148. aminosavon (Q148 H, K vagy R-re változott) vagy a 143. aminosavon (Y143 H, C vagy R-re változott) mutatott jellegzetes mutációt, további egy vagy több integráz mutáció mellett (pl.: L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). A jellegzetes mutációk csökkentik a vírusok raltegravirral szembeni érzékenységet, és a további mutációk megjelenése a raltegravir iránti érzékenység további csökkenését eredményezi. A rezisztencia kialakulásának esélyét csökkentő tényezők közé tartozott az alacsonyabb szintű kiindulási vírusterhelés és más aktív retrovírus elleni szerek használata. A raltegravirral szemben rezisztens mutációk általában rezisztenciát mutatnak az integráz szál transzfer inhibitor elvitegravirral szemben is. A 143. aminosavon jelentkező mutációk nagyobb rezisztenciát mutatnak a raltegravirral, mint az elvitegravirral szemben, valamint az E92Q mutáció nagyobb rezisztenciát mutat az elvitegravirral, mint a raltegravirral szemben. A 148. aminosavon mutáns vírusok egy vagy több egyéb, raltegravirra rezisztens mutációval együtt, szintén klinikailag jelentős rezisztenciát mutathatnak a dolutegravirral szemben.

Klinikai tapasztalat

A raltegravir hatásosságának bizonyítéka két, korábban antiretrovirális kezelést kapott, HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegeken végzett randomizált, kettős vak, placebokontrollos, vizsgálat (BENCHMRK 1 és BENCHMRK 2, 018-as és 019-es protokoll) 96. heti adatainak elemzésén, valamint egy antiretrovirális kezelésben korábban nem részesülő, HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegeken végzett randomizált, kettős vak, aktív kontrollos, vizsgálat (STARTMRK, 021-es protokoll) 240. heti adatainak elemzésén alapult.

Hatásosság

Korábban már kezelt felnőtt betegek

A BENCHMRK 1 és a BENCHMRK 2 (multicentrumos, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatok) 16 éves, vagy annál idősebb HIV-fertőzött, a három retrovírus elleni csoport (nukleozid

reverztranszkriptáz-inhibitorok, nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok, proteáz-inhibitorok) mindegyikében legalább egy gyógyszerre dokumentáltan rezisztens betegek esetén értékelték a naponta kétszer adott 400 mg raltegravir biztonságosságát és retrovírus elleni aktivitását a placebóval szemben optimalizált alapkezelés mellett. A randomizálás előtt az optimalizált alapterápiát a vizsgáló a beteg terápiás anamnézise, valamint a kiindulási genotípusos és fenotípusos vírusrezisztencia teszt eredményei alapján választotta ki.

A betegek demográfiai jellemzői (nem, kor és rassz) és kiindulási értékeik hasonlóak voltak a naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó és a placebo-kezelésben részesülő csoportban. A betegek előzetesen használt retrovírus elleni gyógyszereinek száma 12 (középérték), a kezelés időtartama pedig 10 év (középérték) volt. Az optimalizált alapkezelés alatt használt retrovírus elleni kezelések száma 4 (középérték) volt.

A 48. heti és 96. heti elemzések eredményei

A BENCHMRK 1 és BENCHMRK 2 vizsgálatban az ajánlott naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó betegek összesített, tartós eredményeit (48. és 96. hét) a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat

Hatásossági eredmények a 48. és 96. héten

Paraméter	48. hét		96. hét	
	Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)
BENCHMRK 1 és 2 összesítve				
HIV-RNS < 400 kópia/ml, a betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kópia/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 sejt/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Érzékenységi Érték (GSS) §				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 és afelett	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNS < 50 kópia/ml, a betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kópia/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 sejt/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Érzékenységi Érték (GSS) §				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 és afelett	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

BENCHMRK 1 és 2 összesítve		48. hét		96. hét	
Paraméter		Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)
Átlagos CD4 sejt változás (95%-os CI), sejt/mm³					
Minden beteg [†]		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Kiindulási értékek [‡]					
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml		126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kópia/ml		100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³		121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³		104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 sejt/mm ³		104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Érzékenységi Érték (GSS) §					
0		81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1		113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 és afelett		125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] A vizsgálatból kiesők sikertelennek számítottak: azokat a betegeket, akik a vizsgálat befejezése előtt abbahagyták a kezelést, sikertelennek nyilvánították. A reagáló betegek százalékát és a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallumot közölték.

[‡] A 400 és 50 kópia/ml alatti HIV-RNS százalékos arányának prognosztikai tényezők szerinti elemzésébe a betegeket virológiai hatástalanság esetén is beszámították. Az átlagos CD4-változások számításakor virológiai hatástalanság esetén a kiindulási értékeket vették figyelembe.

[§] A Genotípusos Érzékenységi Érték az optimális alapkezelés részeként adott összes antivirális gyógyszer száma, amelyekkel szemben a betegből izolált vírus genotípusos szenzitivitást mutatott a genotípusos rezisztenciavizsgálatok alapján. Az enfuvirtid használatát az optimalizált alapkezelésben enfuvirtid-naív betegek körében az optimalizált alapkezelés egy aktív gyógyszerként vették figyelembe. Hasonlóképpen a darunavir használatát az optimalizált alapkezelésben darunavir-naív betegek körében az optimalizált alapkezelés egy aktív gyógyszerként vették figyelembe.

A raltegravir (a vizsgálatot be nem fejezők esetében hatástalanságként feldolgozva) a 16. héten a betegek 61,7%-ánál, a 48. héten a betegek 62,1%-ánál és a 96. héten a betegek 57,0%-ánál ért el HIV RNS < 50 kópia/ml értékű virológiai választ. Néhány betegnél a 16. és 96. hét között viralis rebound lépett fel. A hatástalansággal összefüggő tényezők közé tartozik a magas kiindulási vírusterhelés és olyan optimalizált alapkezelés, mely nem tartalmazott legalább egy potens hatóanyagot.

Áttérés a raltegravirra

A SWITCHMRK 1 és 2 (032-es és 033-as protokollok) vizsgálatokban olyan HIV-fertőzött betegeket vizsgáltak, akik 200 mg lopinavirból + 50 mg ritonavirból (naponta kétszer 2 tabletta) és legalább 2 nukleozid reverz transzkriptáz-gátlókból álló szuppresszív kezelésben részesültek (szűrőkor mért RNS értékük < 50 kópia/ml HIV volt; és > 3 hónapja nem kellett változtatni a kezelési tervüket). Őket 1:1 arányban a következőképpen randomizálták: az egyik csoport folytatta, a naponta kétszer 2 tabletta lopinavir + ritonavir szedését (n=174 és n=178), a másik csoport a lopinavir + ritonavir helyett naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapott (n=174 és n=176). Nem kerültek kizárásra azok a betegek sem, akiknél előzőleg virológiai hatástalanságot figyeltek meg, és az előzetes antiretrovirális kezelések számát sem korlátozták.

E vizsgálatokat a 24. héten elvégzett elsődleges hatásossági elemzést követően leállították, mivel nem tudták kimutatni a raltegravirnak a lopinavir + ritonavir kombinációval szembeni non-inferioritását. A két vizsgálat adatai alapján a 24. héten a HIV RNS szuppresszió (kevesebb, mint 50 kópia/ml) a raltegravir-csoportban a betegek 84,4%-ban, míg a lopinavir + ritonavir-csoportban a betegek 90,6%-ában maradt fenn (a vizsgálatot be nem fejezők=hatástalanság). A raltegravir két másik aktív hatóanyaggal történő együttes alkalmazásának szükségességéről lásd a 4.4 pontot.

Korábban nem kezelt felnőtt betegek

A STARTMRK (egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos) vizsgálat olyan HIV-fertőzött betegekben értékelte a naponta kétszer adott 400 mg raltegravir biztonságosságát és antiretrovirális aktivitását lefekvéskor bevett 600 mg efavirenzzel összehasonlítva, akik

> 5000 kópia/ml HIV RNS értékkel bírtak, és előzőleg nem részesültek ilyen irányú kezelésben (mindkét szert emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-fumarát kombinációval alkalmazva.). A randomizációs besorolás a HIV RNS-szintek felmérése ($\leq 50\,000$ kópia/ml; és $> 50\,000$ kópia/ml), ill. a hepatitis B- vagy C-státusz (pozitív vagy negatív) alapján történt.

A betegek demográfiai jellemzői (nem, kor és rassz) és kiindulási értékeik hasonlóak voltak a naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó és a lefekvés előtt 600 mg efavirenz-t kapó csoportban.

A 48. heti és 240. heti elemzések eredményei

Az elsődleges hatásossági végpontra vonatkozóan, azon betegek aránya, akik a 48. héten elérték a HIV RNS < 50 kópia/ml értéket, 241/280 (86,1%) volt a raltegravirt kapó csoportban, és 230/281 (81,9%) az efavirenzt kapó csoportban. A (raltegravir-efavirenz) kezelések közti különbség 4,2% volt 95%-os CI (-1,9, 10,3) mellett, mely bizonyítja, hogy a raltegravir non-inferior az efavirenzhez viszonyítva (non-inferioritás p-érték $< 0,001$). A 240. héten az (raltegravir-efavirenz) kezelések közti különbség 9,5% volt 95%-os CI (1,7, 17,3) mellett. A STARTMRK vizsgálat során a javasolt naponta kétszer 400 mg raltegravir dózist kapó betegek 48. heti és 240. heti eredményei az 5. táblázatban találhatóak.

5. táblázat

Hatásossági eredmények a 48. és 240. héten

STARTMRK vizsgálat	48. hét		240. hét	
	Raltegravir 400 mg naponta kétszer (N = 281)	Efavirenz 600 mg lefekvés előtt (N = 282)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer (N = 281)	Efavirenz 600 mg lefekvés előtt (N = 282)
HIV-RNS < 50 kópia/ml, a betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS $> 100\,000$ kópia/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ kópia/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 sejt/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
B-törzs vírus altípus	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Nem B-törzs	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)

STARTMRK vizsgálat	48. hét		240. hét	
	Raltegravir 400 mg naponta kétszer (N = 281)	Efavirenz 600 mg lefekvés előtt (N = 282)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer (N = 281)	Efavirenz 600 mg lefekvés előtt (N = 282)
Átlagos CD4 sejt változás (95%-os CI), sejt/mm³				
Minden beteg [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kópia/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 sejt/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
B-törzs vírus altípus	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Nem B-törzs	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] A vizsgálatból kiesők sikertelennek számítottak: azokat a betegeket, akik a vizsgálat befejezése előtt abbahagyták a kezelést, sikertelennek nyilvánították. A reagáló betegek százalékát és a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallumot közölték.

[‡] A 400 és 50 kópia/ml alatti HIV-RNS százalékos arányának prognosztikai tényezők szerinti elemzésébe a betegeket virológiai hatástalanság esetén is beszámították. Az átlagos CD4 sejt-változások számításakor virológiai hatástalanság esetén a kiindulási értékeket vették figyelembe.

Megjegyzés: Az elemzés az összes rendelkezésre álló adaton alapul.

A raltegravirt és az efavirenzt emtricitabinnel (+) tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt alkalmazták.

Gyermekek és serdülők

2-18 éves gyermekek és serdülők

Az IMPAACT P1066 egy I/II. fázisú, nyílt, többcentrumos vizsgálat, mely a raltegravir farmakokinetikai profilját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát vizsgálja HIV-fertőzött gyermekek esetében. A vizsgálatba 126, korábban már kezelt, 2–18 éves gyermeket és serdülőt vontak be. A betegeket életkor szerint stratifikálták, először a serdülőket vonták be, majd ezt követően a fiatalabb gyermekeket. A betegek vagy a 400 mg tabletta gyógyszerformát (6–18 éves korig) vagy a rágótabletta gyógyszerformát (2 éves-kevesebb, mint 12 éves korig) kapták. A raltegravirt optimalizált alapkezelés mellett alkalmazták.

A kezdeti dóziskereső szakasz intenzív farmakokinetikai értékelést foglalt magában. A dózisválasztás alapjául a felnőtteknél megfigyelthez hasonló raltegravir plazmaexpozíció és minimális plazmakoncentráció elérése és az elfogadható rövidtávú biztonságosság szolgált. A dózisválasztást követően további betegeket vontak be a hosszútávú biztonságosság, tolerálhatóság és hatásosság értékelése érdekében. A 126 betegből 96 a raltegravir javasolt dózist kapta (lásd 4.2 pont).

6. táblázat

Az IMPAACT P1066 vizsgálat kiindulási jellemzői, valamint a 24. és 48. hét hatásossági eredményei
(2-18 éves kor)

Paraméter	Végső dózis populáció	
	N=96	
Demográfiai adatok		
Életkor (év), középérték [korcsoport]	13 [2 – 18]	
Férfi	49%	
Rassz		
Kaukázusi	34%	
Fekete bőrű	59%	
Kiindulási jellemzők		
Plazma HIV-1 RNS (log ₁₀ kópia/ml), átlag [tartomány]	4,3 [2,7 – 6]	
CD4-sejtszám (sejt/mm ³), középérték [tartomány]	481 [0 – 2361]	
CD4 százalékos arány, középérték [tartomány]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNS >100 000 kópia/ml	8%	
CDC HIV kategória B vagy C	59%	
Korábbi ART alkalmazás osztály szerint		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Válasz	24. hét	48. hét
A kiindulási értékhez képest ≥1 log ₁₀ HIV RNS csökkenést vagy <400 kópia/ml értéket ért el	72%	79%
Elérte a HIV RNS <50 kópia/ml értéket	54%	57%
(%)-ban mért átlagos CD4-sejtszám-növekedés a kiindulási értékhez képest	119 sejt/mm ³ (3,8%)	156 sejt/mm ³ (4,6%)

Csecsemők és kisgyermek (4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korig)

Az IMPAACT P1066 vizsgálatban 4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korú, olyan HIV-fertőzött csecsemők és kisgyermek is részt vettek, akik korábban antiretrovirális terápiában részesültek akár az anyáról gyermekre történő átvitel megelőzésére szolgáló profilaxisként és/vagy a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott kombinációs antiretrovirális terápiaként. A raltegravirt granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formájában, étkezéstől függetlenül alkalmazták, optimalizált alapkezelés mellett, mely a betegek kétharmadánál lopinavirt és ritonavirt tartalmazott.

7. táblázat

Az IMPAACT P1066 vizsgálat kiindulási jellemzői, valamint a 24. és 48. hét hatásossági eredményei
(4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korúak)

Paraméter	N=26
Demográfiai adatok	
Életkor (hét), középérték [korcsoport]	28 [4 - 100]
Férfi	65%
Rassz	
Kaukázusi	8%
Fekete bőrű	85%
Kiindulási jellemzők	
Plazma HIV-1 RNS (log ₁₀ kópia/ml), átlag [tartomány]	5,7 [3,1 - 7]
CD4-sejtszám (sejt/mm ³), középérték [tartomány]	1400 [131 - 3648]
CD4 százalékos arány, középérték [tartomány]	18,6% [3,3 – 39,3]
HIV-1 RNS >100 000 kópia/ml	69%
CDC HIV kategória B vagy C	23%
Korábbi ART alkalmazás osztály szerint	
NNRTI	73%
NRTI	46%
PI	19%

Paraméter	N=26	
Válasz	24. hét	48. hét
A kiindulási értékhez képest $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNS csökkenést vagy <400 kópia/ml értéket ért el	91%	85%
Elérte a HIV RNS <50 kópia/ml értéket	43%	53%
(%)-ban mért átlagos CD4-sejtszám-növekedés a kiindulási értékhez képest	500 sejt/mm ³ (7,5%)	492 sejt/mm ³ (7,8%)
Virologiai hatástalanság	24. hét	48. hét
Nem reagáló	0	0
Rebounder	0	4
Elérhető genotípus szám*	0	2

*Egy betegnél mutáció jelentkezett a 155. pozíción.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A raltegravirt egyszeri, szájon át adott dózisban, éhgyomorra kapó egészséges önkénteseknél végzett vizsgálatok alapján a raltegravir gyorsan felszívódik, a t_{max} hozzávetőlegesen 3 órával a bevétel után alakul ki. A raltegravir AUC- és C_{max} -értéke a 100 mg – 1600 mg közötti dózistartományon belül dózisarányosan növekszik. A raltegravir C_{12h} -értéke a 100 mg – 800 mg dózistartományon belül dózisarányosan nő, míg a 100 mg - 1600 mg dózistartományon belül a dózisaránynál kissé kevésbé nő. A dózisarányosság betegeknél nem került megállapításra.

Naponta kétszeri adagolásnál a farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi állapot gyorsan beáll, hozzávetőlegesen az adagolás első 2 napján. Az AUC- és C_{max} -értékekben kismértékű akkumuláció lép fel vagy nincs akkumuláció, a C_{12h} -értékben kismértékű akkumuláció mutatkozott. A raltegravir abszolút biohasznosulása nem került megállapításra.

A raltegravir bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A raltegravir kulcsfontosságú biztonságossági és hatásossági vizsgálatokban ételtől függetlenül került beadásra a HIV-fertőzött betegeknek. A raltegravir több dózisának beadása egy közepes zsírtartalmú étkezést követően nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a raltegravir AUC értékét, a növekedés 13%-os volt az éhomi bevételhez képest. A raltegravir C_{12h} -értéke 66%-kal, és C_{max} értéke 5%-kal volt magasabb egy közepes zsírtartalmú étkezést követően az éhomihoz képest. A raltegravir AUC és C_{max} -értékeit egy magas zsírtartalmú étkezést követő adagolás hozzávetőlegesen kétszeresére emeli, a C_{12h} értéket pedig 4,1-szeresére. A raltegravir beadása alacsony zsírtartalmú étkezést követően az AUC-értéket 46%-kal, a C_{max} -értéket pedig 52%-kal csökkentette, a C_{12h} érték alapvetően változatlan maradt. Az étel növelni látszik a farmakokinetikai variabilitást az éhomi értékekhez képest.

Összességében a raltegravir farmakokinetikájában jelentős variabilitás volt megfigyelhető. A BENCHMRK 1 és 2 vizsgálatban megfigyelt C_{12h} -érték esetén a variációs együttható (coefficient of variation, CV) az alanyok közötti variabilitásra = 212% és a CV az alanyokon belüli variabilitásra = 122%. A variabilitás oka lehet az a különbség, amely az étellel és más gyógyszerekkel való együttlésben mutatkozik.

Eloszlás

A raltegravir megközelítőleg 83%-ban kötődik a humán plazmafehérjéhez a 2 és 10 μ M közötti koncentrációtartományban.

A raltegravir könnyen átjutott a placentán patkányokban, de nem jutott be az agyba értékelhető mértékben.

Két, HIV-1-gyel fertőzött betegekkel végzett vizsgálatban, melyek során a betegek naponta kétszer 400 mg raltegravirt kaptak, a raltegravir könnyen kimutatható volt a cerebrospinalis folyadékban. Az első vizsgálatban (n=18) a cerebrospinalis folyadékban kimutatható koncentrációjának középértéke a vonatkozó plazmakoncentráció 5,8%-a volt (1% - 53,5% tartomány). A második vizsgálatban (n=16) a cerebrospinalis folyadékban kimutatható koncentrációjának középértéke a vonatkozó

plazmakoncentráció 3%-a volt (1% - 61% tartomány). Ezek a középérték-arányok hozzávetőleg 3-6-szor alacsonyabbak, mint a plazma raltegravir szabad frakciója.

Biotranszformáció és kiválasztás

A raltegravir látszólagos terminális felezési ideje megközelítőleg 9 óra, ahol is az α -fázis felezési ideje rövidebb (~1 óra), amely az AUC-érték nagy részéért felelős. Radioaktív izotóppal jelzett raltegravir egyszeri, szájon át adott dózisának beadását követően a dózis hozzávetőlegesen 51%-a ürült ki a széklettel, és 32%-a a vizelettel. A székletben csak a raltegravir volt jelen, aminek nagy része valószínűleg a raltegravir-glükuronid hidrolíziséből származik, ami az epébe választódik ki, amint azt a preklinikai vizsgálatokban tanulmányozott fajoknál megállapították. Két összetevő, nevezetesen a raltegravir és a raltegravir-glükuronid, kimutatható volt a vizeletben, és hozzávetőlegesen a dózis 9 és 23%-át tették ki. A legnagyobb mennyiségben keringő összetevő a raltegravir volt, és hozzávetőlegesen a teljes radioaktivitás 70%-át adta, a plazma maradék radioaktivitását a raltegravir-glükuronid tette ki. Azok a vizsgálatok, amelyekben izoforma-szelektív kémiai inhibitorokat és cDNS-expresszált UDP-glükuroniltranszferázt (UGT) használtak, azt mutatják, hogy az UGT1A1 a fő enzim, amely a raltegravir-glükuronid kialakulásáért felelős. Így az adatok azt jelzik, hogy a raltegravir kiürülésének legfőbb mechanizmusa emberben az UGT1A1-mediált glükuronidáció.

UGT1A1 polimorfizmus

Egy összehasonlító elemzésben, amelyben 30, *28/*28 genotípusú személyt hasonlítottak össze 27, vad típusú genotípussal rendelkező személlyel, az AUC geometriai átlagértéke (90%-os CI) 1,41 (0,96, 2,09) volt, a C_{12h} geometriai átlagértéke pedig 1,91 (1,43, 2,55). Dózismódosításra nincs szükség genetikai polimorfizmus miatt csökkent UGT1A1-aktivitással bíró alanyoknál.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Egy egészséges felnőtt önkénteseken végzett gyógyszerforma-összehasonlító vizsgálat alapján a rágótabletta és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz orális biohasznosulása magasabb a 400 mg-os tablettáénál. Ebben a vizsgálatban a rágótabletta magas zsírtartalmú étellel együtt történő bevétel az éhomi bevételhez képest átlagosan 6%-os csökkenéshez vezetett az AUC, 62%-os csökkenéshez a C_{max} és 188%-os növekedéshez a C_{12h} értékekben. A rágótabletta magas zsírtartalmú étellel együtt történő bevétel nem változtatja meg a raltegravir farmakokinetikáját klinikailag számottevő mértékben, és a rágótablettát ételtől függetlenül lehet szedni. Az étkezés hatását a granulátumra belsőleges szuszpenzióhoz nem vizsgálták.

A 8. táblázat a 400 mg-os tablettá, a rágótablettá, és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz farmakokinetikai paramétereit tünteti fel testtömeg alapján.

8. táblázat

Raltegravir farmakokinetikai paraméterek, IMPAACT P1066, a 4.2 pontban szereplő adagok beadását követően (kivéve az újszülötteket)

Testtömeg	Gyógyszerforma	Adag	N*	Geometriai átlag (%CV†) AUC _{0-12h} (µM•h)	Geometriai átlag (%CV†) C _{12h} (nM)
≥25 kg	Filmtabletta	400 mg naponta kétszer	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Rágótabletta	Testtömegfüggő adagolás, lásd 1. adagolási táblázat	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 kg - kevesebb mint 25 kg	Rágótabletta	Testtömegfüggő adagolás, lásd 2. adagolási táblázat	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 kg - kevesebb mint 20 kg	Belsőleges szuszpenzió	Testtömegfüggő adagolás, ld. adagolási táblázat a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz	19	24,5 (43%)	113 (69%)

*A végső javasolt adagnál intenzív farmakokinetikai (FK) eredményeket mutató betegek száma.
†Geometriai variációs együttható.

Idősek

Az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a raltegravir farmakokinetikájára a vizsgált korcsoportban (19 és 84 év között, ahol kevés személy volt 65 év felett) egészséges vizsgálati alanyoknál és HIV-1 fertőzött betegeknél.

Nem, rassz és BMI

Felnőtteknél nem voltak klinikailag jelentős eltérések a nem, a rassz és a testtömegindex (body mass index, BMI) tekintetében.

Veseelégtelenség

A gyógyszer változatlan formában történő vesén keresztüli kiválasztása a kiürülés kevésbé jelentős útja. Felnőtteknél nem volt klinikailag fontos farmakokinetikai eltérés a súlyos veseelégtelenségben szenvedő és az egészséges alanyok között (lásd 4.2 pont). Mivel a raltegravir dializálhatóságának mértéke ismeretlen, a dialízis előtti gyógyszeradás kerülendő.

Májelégtelenség

A raltegravir elsődlegesen májban történő glükuronidáción keresztül ürül ki. Felnőtteknél nem volt klinikailag jelentős farmakokinetikai eltérés a közepes májelégtelenségben szenvedő és az egészséges alanyok között. A súlyos májelégtelenség hatásait a raltegravir farmakokinetikájára nem vizsgálták (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A raltegravir nem-klinikai hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, fejlődésre kifejtett toxicitási és gyermekkori toxicitási – vizsgálatait egereken, patkányokon, kutyákon és nyulakon végezték el. A klinikai expozíciós szinteket jóval meghaladó expozíciós szinteken jelentkező hatások nem jelentenek különleges kockázatot humán vonatkozásban.

Mutagenitás

Nem mutattak ki mutagenitást vagy genotoxicitást *in vitro* mikróbas mutagenézis (Ames) vizsgálatokban, *in vitro* alkáli elúciós DNS-törés tesztekben és *in vitro*, valamint *in vivo* kromoszóma aberráció-vizsgálatokban.

Karcinogenitás

A raltegravir egy egereken végzett karcinogenitási vizsgálata nem igazolt karcinogén potenciált. A legmagasabb adagok mellett, azaz 400 mg/ttkg/nap a nőstényeknél, és 250 mg/ttkg/nap a hímeknél, a szisztémás expozíció a naponta kétszer adott 400 mg klinikai dózissnál tapasztaltnál hasonló volt. Patkányokban orr/orrgarat tumorokat (squamosus sejtes carcinoma) találtak napi 300 és 600 mg/ttkg dózissnál a nőstényeknél, illetve napi 300 mg/ttkg dózissnál a hímeknél. Az ilyen típusú neoplasia az orális gyomorszonda-táplálással történő gyógyszeradagolás közben az orr/orrgarat nyálkahártyára lerakódott és/vagy a belélegzett gyógyszer, és az ennek következtében kialakuló krónikus irritáció és gyulladás következménye lehet. Valószínűleg ez a tervezett klinikai alkalmazás szempontjából korlátozott jelentőséggel bír. A mellékhatást még nem okozó szintnél a szisztémás expozíció mértéke hasonló volt a naponta kétszeri 400 mg-os klinikai dózissnál tapasztaltakhoz. A mutagenitás és klasztogenitás értékelésére végzett standard genotoxicitási vizsgálatok negatívak lettek.

Fejlődési toxicitás

A raltegravir nem bizonyult teratogénnek patkányok és nyulak fejlődési toxicitás vizsgálata során. Patkányoknál a normális fejlődési folyamattól való eltérés, a többletbordákkal születés incidenciájának kismértékű emelkedése volt megfigyelhető olyan almokból származó foetusoknál, ahol a raltegravir expozíció az $AUC_{0-24\text{ h}}$ -érték alapján a humán expozíció hozzávetőlegesen 4,4-szerese volt naponta kétszer alkalmazott 400 mg esetén. Fejlődési toxicitás nem volt megfigyelhető, ha az $AUC_{0-24\text{ h}}$ -érték alapján a humán expozíció 3,4--szeres volt naponta kétszer alkalmazott 400 mg esetén. Nyulaknál hasonló jelenségek nem voltak megfigyelhetők.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Rágótabletta – 25 mg

- Hidroxipropilcellulóz
- Szukralóz
- Szacharin-nátrium
- Nátrium-citrát-dihidrát
- Mannit (E 421)
- Monoammónium-glicirrizinát
- Szorbit (E 420)
- Fruktóz
- Banán aroma
- Narancs aroma
- Ízesítő aroma
- Aszpartám (E 951)
- Szacharóz
- Kroszpovidon A-típus
- Nátrium-sztearil-fumarát
- Magnézium-sztearát
- Hipromellóz 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etilcellulóz 20cP
- Ammónium-hidroxid
- Közepes láncú trigliceridek
- Olajsav
- Sárga vas-oxid

Rágótabletta – 100 mg

- Hidroxipropilcellulóz
- Szukralóz
- Szacharin-nátrium
- Nátrium-citrát-dihidrát
- Mannit (E 421)
- Monoammónium-glicirrizinát
- Szorbit (E 420)
- Fruktóz
- Banán aroma
- Narancs aroma
- Ízesítő aroma
- Aszpartám (E 951)
- Szacharóz
- Kroszpovidon A-típus
- Nátrium-sztearil-fumarát
- Magnézium-sztearát
- Hipromellóz 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etilcellulóz 20cP
- Ammónium-hidroxid
- Közepes láncú trigliceridek
- Olajsav
- Vörös vas-oxid
- Sárga vas-oxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt a nedvességmegkötővel együtt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE)-ből készült, gyermekbiztonsági polipropilén zárókupakkal, indukciós záró fóliával és nedvességmegkötő szilikagéllel ellátott tartály: 60 db tablettá.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/436/003 – 25 mg

EU/1/07/436/004 -100 mg

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. december 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. május 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 100 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg raltegravirt tartalmaz (kálium formájában) tasakonként. A feloldást követően a belsőleges szuszpenzió koncentrációja 10 mg/ml.

Ismert hatású segédanyagok

Legfeljebb 0,5 mg fruktózt, 1,5 mg szorbitot és 4,7 mg szacharózt tartalmaz tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum belsőleges szuszpenzióhoz.

Fehér-törtfehér színű szemcsés por, amely sárga vagy sárgásbarna színű részecskéket tartalmazhat, egyadagos tasakban.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az ISENTRESS egyéb retrovírus elleni gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva a humán immundeficiencia vírus-fertőzés (HIV-1) kezelésére javallott (lásd 4.2, 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Az ISENTRESS-t egyéb aktív retrovírus elleni kezelésekkel (antiretroviral therapy, ART) kombinációban kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Mivel a gyógyszerformák eltérő farmakokinetikai profillal rendelkeznek, a 400 mg-os tabletta vagy a 600 mg-os tabletta sem a granulátummal belsőleges szuszpenzióhoz sem a rágótablettákkal nem helyettesíthető (lásd 5.2 pont). A granulátumot belsőleges szuszpenzióhoz és a rágótablettákat HIV-fertőzött serdülőknél (12–18 év), illetve felnőtteknél nem vizsgálták.

Újszülöttek, csecsemők és kisgyermekek

Az adagolás testtömeg alapján kerül megállapításra a születéstől kezdődően, az 1. táblázatban és a 2. táblázatban leírtak szerint. A 20 kg-os testtömeg eléréséig a beteg maradhat a belsőleges szuszpenzió alkalmazásánál.

A 11–20 kg testtömegű betegeknél a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz és a rágótabletta egyaránt alkalmazható az 1. táblázatban előírtak szerint (lásd 5.2 pont). További adagolási információkat lásd a rágótabletta alkalmazási előírásában.

A raltegravir biztonságosságát és hatásosságát koraszülött (< 37. terhességi hét) és alacsony születési súlyú (< 2000 g) újszülöttek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok ebben a betegcsoportban, és nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

1. táblázat

Az ISENTRESS granulátum belsőleges szuszpenzióhoz és rágótabletta ajánlott adagja* legalább 4 hetes korú és 3 -25 kg testtömegű gyermekeknél

Testtömeg (kg)	Szuszenzió beadandó mennyisége (adagja)	Rágótabletták száma
3 – kevesebb mint 4	naponta kétszer 2,5 ml (25 mg)	
4 – kevesebb mint 6	naponta kétszer 3 ml (30 mg)	
6 – kevesebb mint 8	naponta kétszer 4 ml (40 mg)	
8 – kevesebb mint 11	naponta kétszer 6 ml (60 mg)	
11 – kevesebb mint 14 [†]	naponta kétszer 8 ml (80 mg)	naponta kétszer 3 × 25 mg
14 – kevesebb mint 20 [†]	naponta kétszer 10 ml (100 mg)	naponta kétszer 1 × 100 mg
20 – kevesebb mint 25		naponta kétszer 1,5 × 100 mg [‡]
*A testtömeg alapján megállapított javasolt adagolás a rágótablettára és a 10 ml vízben elkészített belsőleges szuszpenzióra vonatkozóan körülbelül naponta kétszer 6 mg/ttkg/adagon alapul (lásd 5.2 pont). [†] 11 és 20 kg testtömeg között bármely gyógyszerforma alkalmazható. Megjegyzés: A rágótabletták 25 mg-os és 100 mg-os tabletták formájában érhetők el. [‡] A 100 mg-os rágótabletta két egyenlő, 50 mg-os adagra osztható. A tabletta szétaprózását azonban amikor csak lehet, el kell kerülni.		

2. táblázat

Az ISENTRESS granulátum belsőleges szuszpenzióhoz ajánlott adagja időre született újszülötteknél (születéstől 4 hetes [28 napos] korig)*

Megjegyzés: Ha az anya a szülést megelőző 2-24 órában Isentress-t kapott, az csecsemőnek az első adagot a születést követő 24-48 órában kell megkapnia.

Testtömeg (kg)	Szuszenzió beadandó mennyisége (adagja)
Születéstől az 1. hétig – Naponta egyszeri adagolás[†]	
2 – kevesebb mint 3	naponta egyszer 0,4 ml (4 mg)
3 – kevesebb mint 4	naponta egyszer 0,5 ml (5 mg)
4 – kevesebb mint 5	naponta egyszer 0,7 ml (7 mg)
1-4. hét – Naponta kétszeri adagolás[‡]	
2 – kevesebb mint 3	naponta kétszer 0,8 ml (8 mg)
3 – kevesebb mint 4	naponta kétszer 1 ml (10 mg)
4 – kevesebb mint 5	naponta kétszer 1,5 ml (15 mg)
*Koraszülött újszülöttekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok. Az ISENTRESS alkalmazása nem javasolt koraszülötteknél. [†] Az adagolásra vonatkozó ajánlások hozzávetőlegesen 1,5 mg/ttkg/adagon alapulnak. [‡] Az adagolásra vonatkozó ajánlások hozzávetőlegesen 3 mg/ttkg/adagon alapulnak.	

A belsőleges oldat adagja legfeljebb 100 mg naponta kétszer.

Minden egyszerhasználatos tasak 100 mg raltegravirt tartalmaz, amelyet 10 ml vízben kell szuszpendálni, így a végső koncentráció 10 mg/ml lesz (lásd 6.6 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy rendszeresen keressék fel kezelőorvosukat, mivel az ISENTRESS adagját a gyermek növekedésének függvényében kell módosítani.

További elérhető gyógyszerformák és hatáserősségek:

Az ISENTRESS 400 mg-os tabletta formájában is elérhető felnőttek és legalább 25 kg testtömegű gyermekek számára, akik le tudnak nyelni egy tablettát; valamint 4 hetes, és legalább 3 kg, de kevesebb, mint 20 kg testtömegű csecsemők és kisgyermekek számára granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formájában. További adagolási információkat lásd a 400 mg-os tabletta és a rágótabletta alkalmazási előírásában.

Az ISENTRESS felnőttek és (legalább 40 kg testtömegű) gyermekek és serdülők részére is elérhető 600 mg-os tabletta formájában, amely a korábban nem kezelt betegeknél vagy a kezdő kezelésként naponta kétszer 400 mg ISENTRESS-t kapó, virológiailag szuppresszált betegeknél naponta egyszer 1200 mg-os (két 600 mg-os tabletta) adagban alkalmazandó. További adagolási információkat lásd a 600 mg-os tabletta alkalmazási előírásában.

Idősek

Idősek esetében korlátozott információ áll rendelkezésre a raltegravir alkalmazásával kapcsolatban (lásd 5.2 pont). Ennek megfelelően az ISENTRESS-t ebben a betegcsoportban körültekintően kell alkalmazni.

Veseelégtelenség

Veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében dózismódosításra nincs szükség (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Enyhe vagy közepes mértékű májelégtelenség esetén dózismódosításra nincs szükség. A raltegravir biztonságosságát és hatásosságát súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem igazolták. Ezért az ISENTRESS-t körültekintően kell alkalmazni súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az ISENTRESS granulátum belsőleges szuszpenzióhoz étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

A szuszpenzió elkészítésének és alkalmazásának módját lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a jelenleg alkalmazott retrovírus elleni terápia nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést és nem bizonyított, hogy megakadályozza a HIV fertőzött vérrrel történő áttérjedését másokra.

A raltegravir a rezisztencia szempontjából viszonylag alacsony genetikai korláttal rendelkezik, ezért a raltegravirt, amikor lehetséges, akkor mindig két másik, aktív retrovírus elleni kezeléssel együttesen kell alkalmazni, hogy a virológiai hatástalanság és a rezisztencia kialakulásának lehetősége minimalizálható legyen (lásd 5.1 pont).

Korábban nem kezelt betegekben a raltegravir használatára vonatkozó klinikai vizsgálati adatok csak a raltegravir és két nukleotid reverz transzkriptáz-gátló (NRTI) (emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát) együttes alkalmazására korlátozódnak.

Depresszió

Beszámoltak depresszióról, ide értve az öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást, főként olyan betegeknek, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel a kórtörténetében. Körültekintően kell eljárni az olyan betegeknek, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel a kórtörténetében.

Májkárosodás

Súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetében a raltegravir biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg. Ennek megfelelően a raltegravirt körültekintően kell alkalmazni súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Fennálló májműködési zavarban, beleértve a krónikus hepatitiszt, szenvedő betegeknek nagyobb gyakorisággal alakul ki kóros májfunkciós eltérés a kombinált retrovírus elleni terápia során és az általános gyakorlatnak megfelelően megfigyelés alatt kell őket tartani. Ha a májbetegség súlyosbodása bizonyossá válik, meg kell fontolni a terápia megszakítását vagy abbahagyását.

A krónikus B vagy C típusú hepatitiszben szenvedő és kombinált retrovírus elleni kezelésben részesülő betegek fokozottan ki vannak téve a súlyos és potenciálisan végzetes, májjal kapcsolatos mellékhatások kockázatának.

Osteonecrosis

Bár az etiológiájában több tényező játszik szerepet (úgy mint kortikoszteroid-használat, alkoholfogyasztás, súlyos immunszuppresszió, magasabb testtömegindex), az osteonecrosis eseteit mégis olyan betegeknek jelentették nagyobb számban, akiknek előrehaladott HIV-fertőzése volt és/vagy hosszan tartó, kombinált retrovírus elleni terápiában részesültek. A betegeket tájékoztatni kell, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmat, ízületi merevséget vagy mozgásbeli nehézséget tapasztalnak.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált retrovírus elleni terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium-fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* (korábbi nevén *Pneumocystis carinii*) okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Antacidumok

A raltegravir együttdadása alumínium és magnézium tartalmú antacidumokkal csökkent raltegravir plazmaszintet eredményezett. A raltegravir együttdadása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Rifampicin

A raltegravir és az uridin-difoszfát-glükuroniltranszferáz (UGT) 1A1 erős induktorainak (pl. rifampicin) együttadásánál körültekintően kell eljárni. A rifampicin csökkenti a raltegravir plazmaszintjét, a raltegravir hatásosságára gyakorolt hatása ismeretlen. Mindazonáltal ha a rifampicinnel történő együttadás elkerülhetetlen, felnőttek esetében megfontolható a raltegravir dózisának megkétszerezése. A raltegravir és a rifampicin 18 évesnél fiatalabb betegeknel történő együttes alkalmazására vonatkozóan nincs iránymutatásul szolgáló adat (lásd 4.5 pont).

Myopathia és rhabdomyolysis

Jelentettek myopathiát és rhabdomyolysist. Azoknál a betegeknel, akik korábban myopathiában vagy rhabdomyolysisben szenvedtek, vagy akiknel jelen van bármilyen hajlamosító tényező, beleértve más gyógyszerek használatát, amelyek ezeket az állapotokat okozhatják, körültekintően kell eljárni (lásd 4.8 pont).

Súlyos bőr- és túlérzékenységi reakciók

Súlyos, potenciálisan életveszélyes és halálos kimenetelű bőrreakciókat jelentettek olyan betegeknel, akik raltegravirt szedtek; az esetek többségében egyidejűleg olyan gyógyszerekkel, melyek összefüggésbe hozhatóak ezekkel a reakciókkal. Stevens–Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis esetek is előfordultak ezek között. Beszámoltak túlérzékenységi reakciókról is, melyek jellemzői a kiütések, szisztémás eltérések és időnként szervi dysfunctio – ideértve a májelégtelenséget – voltak. A raltegravir és egyéb gyanúsítható szerek szedését azonnal abba kell hagyni, ha súlyos bőrreakciók okozta panaszok vagy tünetek, illetve túlérzékenységi reakciók lépnek fel (melyek többek között, de nem kizárólag, az alábbiakat foglalják magukba: súlyos bőrkiütés vagy lázzal, általános rossz közérzettel, fáradtsággal, izom- vagy ízületi fájdalmakkal, hólyagokkal, orális laesióval, kötőhártya-gyulladással, arc-oedemával, hepatitisszel, eosinophiliával, angiooedemával együtt járó kiütések). A beteg klinikai állapotát – ideértve a hepaticus aminosztransferázok szintjét is – figyelemmel kell kísérni, és meg kell kezdeni a szükséges terápiát. Ha a súlyos bőrkiütés fellépését követően a raltegravir vagy más gyanúsítható szerekkel történő kezelés leállítása késedelmet szenved, életveszélyes reakció alakulhat ki.

Kiütések

Olyan korábban már kezelt betegekben, akik raltegravirt és darunavirt tartalmazó kezelésben részesültek, gyakrabban fordult elő kiütés, mint a raltegravirt darunavir nélkül vagy a darunavirt raltegravir nélkül kapó betegekben (lásd 4.8 pont).

Fruktóz

Ez a gyógyszer legfeljebb 0,5 mg fruktózt tartalmaz tasakonként.
A fruktóz károsíthatja a fogakat.

Szacharóz

Ez a gyógyszer legfeljebb 4,7 mg szacharózt tartalmaz tasakonként.
A szacharóz fogkárosodást okozhat.
Ritkán előforduló, örökletes fruktóztoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

Szorbit

Ez a gyógyszer legfeljebb 1,5 mg szorbitot (E 420) tartalmaz tasakonként.
A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az *in vitro* vizsgálatok alapján a raltegravir nem szubsztrátja a citokróm P450 (CYP) enzimeknek, nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A enzimeket, nem gátolja az UDP-glükuroniltranszferáz (UGT) 1A1 és 2B7 enzimeket, nem indukálja a CYP3A4 enzimet és nem gátolja a P-glikoprotein-mediált transzportot. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a raltegravir hatással lenne azon gyógyszerek farmakokinetikájára, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy a P-glikoproteinek szubsztrátjai.

In vitro és *in vivo* vizsgálatok alapján a raltegravir legfőképpen egy UGT1A1-mediált glükuronidációs metabolizációs folyamaton keresztül választódik ki.

A raltegravir farmakokinetikájában jelentős inter- és intra-individuális variabilitást figyeltek meg.

A raltegravir hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Az interakciós vizsgálatok során a raltegravirnak nem volt klinikailag jelentős hatása az etravirin, a maravirok, a tenofovir-dizoproxil-fumarát, a hormonális fogamzásgátlók, a metadon, a midazolám vagy a boceprevir farmakokinetikájára.

Néhány vizsgálatban a raltegravir és a darunavir együttes alkalmazása enyhe csökkenést eredményezett a darunavir plazmakoncentrációiban. Ennek hatásmechanizmusa nem ismert. A raltegravir hatása a darunavir plazmakoncentrációira azonban nem tűnik klinikailag jelentősnek.

Más gyógyszerek hatása a raltegravir farmakokinetikájára

Mivel a raltegravir elsősorban az UGT1A1 enzim által metabolizálódik, a raltegravir és az erős UGT1A1-induktorok (pl. rifampicin) együttes alkalmazásakor körültekintően kell eljárni. A rifampicin csökkenti a raltegravir plazmaszintjét; a raltegravir hatásosságára gyakorolt hatása ismeretlen. Mindazonáltal ha a rifampicinnel történő együttes alkalmazás elkerülhetetlen, felnőttek esetében megfontolható a raltegravir dózisának megkétszerezése. A raltegravir és a rifampicin 18 évesnél fiatalabb betegeknél történő együttes alkalmazására vonatkozóan nincs iránymutatásul szolgáló adat (lásd 4.4 pont). Más erős gyógyszermetabolizáló enziminduktorok, mint a fenitoin és fenobarbitál, hatása az UGT1A1 enzimre ismeretlen. A kevésbé erős induktorok (pl. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glükokortikoidok, orbáncfű, pioglitazon) a raltegravir ajánlott dózisával alkalmazhatóak.

A raltegravir és az ismert erős UGT1A1-inhibitorok, pl. atazanavir együttes alkalmazása növelheti a raltegravir plazmakoncentrációját. A kevésbé erős UGT1A1-inhibitorok (pl. indinavir, szakvinavir) szintén megemlíthetik a raltegravir plazmakoncentrációját, de az atazanavirral összehasonlítva csak kisebb mértékben. Emellett a tenofovir-dizoproxil-fumarát is növelheti a raltegravir plazmakoncentrációját, aminek azonban a hatásmechanizmusa nem tisztázott (lásd 3. táblázat). A klinikai vizsgálatok során a betegek jelentős hányada atazanavirt és/vagy tenofovir-dizoproxil-fumarátot használt az optimalizált alapkezelés részeként, melyek a raltegravir plazmaszintjének növekedését okozták. Azoknál a betegeknél, akik atazanavirt és/vagy tenofovir-dizoproxil-fumarátot használtak, a biztonságossági profil általánosságban hasonló volt azon betegekéhez, akik nem használták ezeket a szereket. Ennek megfelelően dózismódosításra nincsen szükség.

A raltegravir és két vegyértékű fémkationokat tartalmazó antacidumok együttes alkalmazása kelátképződés miatt csökkentheti a raltegravir felszívódását, mely csökkent raltegravir plazmaszintet eredményez. Alumínium és magnézium tartalmú antacidum bevétele a raltegravir alkalmazásának időpontjától számított 6 órán belül jelentős mértékben csökkentette a raltegravir plazmaszintjét. Ezért a raltegravir együttes alkalmazása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt. A raltegravir és kalcium-karbonát tartalmú antacidum együttes alkalmazása csökkentette a raltegravir plazmaszintjét, azonban

ez az interakció nem tekinthető klinikailag jelentősnek. Ezért raltegravir és kalcium-karbonát tartalmú antacidumok egyúttadásakor nincs szükség dózismódosításra.

A raltegravir egyúttadása a gyomor pH-t növelő egyéb szerekkel (pl. omeprazol és famotidin) növelheti a raltegravir felszívódási sebességét, és emelkedett raltegravir plazmaszintet eredményezhet (lásd 3. táblázat). A III. fázisú klinikai vizsgálatokban protonpumpa gátlókat vagy H₂-antagonistákat kapó betegek alcsoportjaiban a biztonságossági profil hasonló volt azokéhoz, akik nem szedték ezeket a savcsökkentőket. Ezért protonpumpa gátlók vagy H₂-antagonisták alkalmazása esetén nem szükséges a dózis módosítása.

Valamennyi interakciós vizsgálatot felnőtteken végezték.

3. táblázat Farmakokinetikai interakciós adatok

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az egyúttadásra vonatkozó ajánlások
RETROVÍRUS ELLENI SZEREK		
<i>Proteáz-inhibitorok (PI)</i>		
atazanavir /ritonavir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑41% raltegravir C _{12h} ↑77% raltegravir C _{max} ↑24% (UGT1A1-gátlás)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
tipranavir /ritonavir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓24% raltegravir C _{12h} ↓55% raltegravir C _{max} ↓18% (UGT1A1-indukció)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
<i>Nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok (NNRTI)</i>		
efavirenz (400 mg raltegravir egyszeri adagban)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C _{12h} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (UGT1A1-indukció)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
etravirin (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (UGT1A1-indukció) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C _{12h} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Sem a raltegravir, sem az etravirin esetében nem szükséges dózismódosítás.
<i>Nukleozid/nukleotid reverztranszkriptáz-inhibitorok</i>		
tenofovir-dizoproxil-fumarát (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (interakció mechanizmusa ismeretlen) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Sem a raltegravir, sem a tenofovir-dizoproxil-fumarát dózismódosítása nem szükséges.

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
<i>CCR5 inhibitorok</i>		
maravirok (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (az interakció mechanizmusa ismeretlen) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C _{12h} ↓ 10% maravirok C _{max} ↓ 21%	Sem a raltegravir, sem a maravirok esetében nem szükséges dózismódosítás.
HEPATITIS C-VÍRUS ELLENI SZEREK		
<i>NS3/4A proteáz-inhibitorok (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg egyszeri adag)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12h} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% (interakció mechanizmusa ismeretlen)	Sem a raltegravir, sem a boceprevir esetében nem szükséges dózismódosítás.
ANTIMIKRÓBÁS SZEREK		
<i>Antimycobacteriális szerek</i>		
rifampicin (400 mg raltegravir egyszeri adagban)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (UGT1A1-indukció)	A rifampicin csökkenti a raltegravir plazmaszintjét. Ha a rifampicinnel történő együttadás elkerülhetetlen, megfontolható a raltegravir dózisának megkétszerezése (lásd 4.4 pont).
SZEDATÍVUMOK		
midazolám (400 mg raltegravir naponta kétszer)	midazolám AUC ↓ 8% midazolám C _{max} ↑ 3%	Sem a raltegravir, sem a midazolám dózismódosítása nem szükséges. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a raltegravir se nem induktora, se nem inhibitora a CYP3A4 enzimnek, így nem várható, hogy a raltegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a CYP3A4enzim szubsztrátjai.

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
FÉMKATION TARTALMÚ ANTACIDUMOK		
alumínium és magnézium-hidroxid tartalmú antacidum (raltegravir 400 mg naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C_{12 h} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44% <u>2 órával a raltegravir előtt</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C_{12 h} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51% <u>2 órával a raltegravir után</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C_{12 h} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24% <u>6 órával a raltegravir előtt</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C_{12 h} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10% <u>6 órával a raltegravir után</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C_{12 h} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10% (kelátképződés fémkationokkal)	Az alumínium és magnézium tartalmú antacidumok csökkentik a raltegravir plazmaszintjét. A raltegravir együttadása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt.
kalcium-karbonát tartalmú antacidum (raltegravir 400 mg naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C_{12 h} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52% (kelátképződés fémkationokkal)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
Egyéb FÉMKATIONOK		
Vas-sók	Várhatóan: raltegravir AUC ↓ (fémsók kelátképződése)	Az egyidejűleg alkalmazott vas-sók várhatóan csökkentik a raltegravir plazmaszintjét. Amennyiben a vas-sók bevétele legalább két óra eltéréssel történik meg a raltegravir alkalmazásához képest, mérsékelhető ez a hatás
H2-BLOKKOLÓK ÉS PROTONPUMPA-GÁTLÓK		
omeprazol (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C_{12 h} ↑ 24% raltegravir C_{max} ↑ 51% (fokozott szolubilitás)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.
famotidin (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C_{12 h} ↑ 6% raltegravir C_{max} ↑ 60% (fokozott szolubilitás)	A raltegravir dózismódosítása nem szükséges.

Gyógyszerek csoportosítása terápiás osztály szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinil-ösztadiol Norelgesztromin (400 mg raltegravir naponta kétszer)	Etinil-ösztadiol AUC ↓ 2% Etinil-ösztadiol C _{max} ↑ 6% Norelgesztromin AUC ↑ 14% Norelgesztromin C _{max} ↑ 29%	Sem a raltegravir sem az (ösztrogén- és/vagy progeszteron-alapú) hormonális fogamzásgátlók dózismódosítása nem szükséges.
OPIOID ANALGETICUMOK		
metadon (400 mg raltegravir naponta kétszer)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Sem a raltegravir, sem a metadon esetében nem szükséges dózismódosítás.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A raltegravir granulátum belsőleges szuszpenzióhoz terhes nőknél történő alkalmazásra tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Nagy mennyiségű adat - 400 mg raltegravir naponta kétszeri alkalmazása esetén az első trimeszterben lévő terhes nőknél (több mint 1000 leendő terhességből származó vizsgálati eredmény) - azt igazolja, hogy a raltegravirnak nincs malformatív toxikus hatása. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Közepes mennyiségű adat - 400 mg raltegravir naponta kétszeri alkalmazása esetén a második és/vagy harmadik trimeszterben lévő terhes nőknél (300-1000 leendő terhességből származó vizsgálati eredmény) - azt igazolja, hogy a raltegravirnak nincs feto/neonatalis toxikus hatása.

A raltegravir granulátumot belsőleges szuszpenzióhoz terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a várható előny igazolja a magzatra gyakorolt potenciális kockázatot. Az ajánlott adagolás a 4.2 pontban szerepel.

Retrovírus elleni kezelés mellett létrejövő terhességek adatbázisa

Azon terhességek anyai és magzati kimenetelének figyelemmel kísérése érdekében, ahol a raltegravir véletlenül került beadásra terhesség alatt, létrehoztak egy retrovírus elleni kezelés mellett létrejövő terhességekkel kapcsolatos adatbázist. A kezelőorvosoknak ajánlott betegeiket regisztrálni ebben az adatbázisban.

Általános szabály, hogy amikor antiretrovirális szerek alkalmazásáról döntünk terhes nők HIV-fertőzésének kezelése, és következésképpen az újszülöttkori vertikális HIV-fertőződés kockázatának csökkentése érdekében, az állatkísérleti adatokat és a terhes nőknél megfigyelt klinikai tapasztalatokat kell figyelembe venni a magzatra vonatkozó biztonságosság meghatározásához.

Szoptatás

A raltegravir/a raltegravir metabolitjai oly mértékben választódik ki/választódnak ki a humán anyatejbe, hogy valószínűleg hatással van/vannak az anyatejjel táplált újszülött gyermekekre/csecsemőre. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok a raltegravir/a raltegravir metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Legfeljebb napi 600 mg/ttkg-os adagig, mely a javasolt humán dózis expozíciót 3-szoros mértékben meghaladó expozíciót eredményezett, nem mutatkozott a termékenységre gyakorolt hatás hím és nőstény patkányokban történő alkalmazás során.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Néhány esetben beszámoltak szédülésről raltegravirt tartalmazó protokoll alkalmazása során. A szédülés befolyásolhatja néhány beteg a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Randomizált klinikai vizsgálatokban a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravirt fix vagy optimalizált alapterápiában adott kezelési sémákkal kombinációban alkalmazták korábban nem kezelt (N = 547) és korábban már kezelt (N = 462) felnőtteknél legfeljebb 96 hétig. További 531, korábban nem kezelt felnőtt kapott naponta egyszer alkalmazott 1200 mg raltegravirt emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxil-fumaráttal legfeljebb 96 hétig. Lásd 5.1 pont.

A kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás, a hányinger és a hasi fájdalom voltak. A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás az immunrekonstitúciós szindróma és a kiütések voltak. A raltegravir szedésének mellékhatások miatt történő abbahagyásának aránya 5% vagy kevesebb volt a klinikai vizsgálatokban.

A rhabdomyolysis a naponta kétszer alkalmazott 400 mg raltegravir forgalomba hozatalát követő alkalmazás során nem gyakran jelentett súlyos mellékhatás volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat szervrendszerek szerinti besorolásban tartalmazza azokat a mellékhatásokat, amelyek a vizsgálóorvosok szerint okozati összefüggésben álltak (az önmagában vagy egyéb retrovírus elleni kezeléssel kombinációban adott) raltegravirral, valamint a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során megfigyelt mellékhatásokat is. A gyakorisági kategóriák: gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások Raltegravir (önmagában vagy egyéb ART-val kombinációban adva)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nem gyakori	herpes genitalis, folliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, herpesvírus-fertőzés, herpes zoster, influenza, nyirokcsomótályog, molluscum contagiosum, nasopharyngitis, felső légúti fertőzés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott típusú daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori	bőr papilloma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	anaemia, vashiányos anaemia, nyirokcsomó-fájdalom, lymphadenopathia, neutropenia; thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	immunrekonstitúciós szindróma, gyógyszer-túlérzékenység, túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási	Gyakori	étvágycsökkenés

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások Raltegravir (önmagában vagy egyéb ART-val kombinációban adva)
betegségek és tünetek	Nem gyakori	cachexia, diabetes mellitus, dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, hyperglycemia, hyperlipidemia, hyperphagia, étváagnövekedés, polydipsia, testzsír rendellenesség
Pszichiátriai kórképek	Gyakori Nem gyakori	különös álmok, álmatlanság, rémálmok, rendellenes viselkedés, depresszió mentális zavarok, öngyilkossági kísérlet, szorongás, zavartság, hangulatromlás, major depresszió, elalvási problémák, megváltozott kedélyállapot, pánikroham, alvászavar, öngyilkossági gondolatok, öngyilkos magatartás (különösen azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi anamnézisben pszichiátriai betegség szerepel)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	szédülés, fejfájás, pszichomotoros hiperaktivitás amnesia, carpal tunnel-szindróma, cognitiv zavar, figyelemzavar, posturalis szédülés, dysgeusia, hypersomnia, hypaesthesia, letargia, memóriazavar, migrén, peripheriás neuropathia, paraesthesia, somnolentia, tensiós fejfájás, tremor, rossz alvásminőség
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	látáscsökkenés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori Nem gyakori	vertigo tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	palpitatio, sinus bradycardia, ventricularis extrasystolék
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	hőhullám, hypertonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	dysphonia, epistaxis, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	hasi puffadás, hasi fájdalom, hasmenés, flatulentia, hányinger, hányás, dyspepsia gastritis, hasi discomfort, felhasi fájdalom, hasi érzékenység, anorectalis discomfort, szorulás, szájszárazság, epigastrialis discomfort, erosiv duodenitis, bőfögés, gastroesophagealis reflux betegség, gingivitis, glossitis, odynophagia, acut pancreatitis, pepticus fekély, végbélvérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	hepatitis, hepaticus steatosis, alkoholos hepatitis, májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori Nem gyakori	kiütés acne, alopecia, dermatitis acneiforme, bőrszárazság, erythema, zsírvesztés az arcról, hyperhidrosis, lipoatrophia, szerzett lipodystrophia, lipohypertrophia, éjszakai izzadás, prurigo, pruritus, generalizált pruritus, macularis kiütés, maculopapularis kiütés, viszkető kiütés, bőr lesio, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnson-szindróma, gyógyszer okozta kiütés eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS)

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások Raltegravir (önmagában vagy egyéb ART-val kombinációban adva)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	arthralgia, arthritis, hátfájás, lágyékfájdalom, mozgásszervi fájdalom, myalgia, nyakfájás, osteopenia, végtagfájdalom, tendinitis, rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	veseelégtelenség, nephritis, nephrolithiasis, nocturia, veseciszta, vesekárosodás, tubulointerstitialis nephritis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	erectilis dysfunctio, gynaecomastia, menopausalis tünetek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	asthenia, fáradtság, pyrexia
	Nem gyakori	mellkasi diszkomfort érzés, hidegrázás, arc oedema, a zsírszövet mennyiségének növekedése, idegesség, általános rossz közérzet, submandibularis terime, peripheriás oedema, fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz, atípusos lymphocyták, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, a vér trigliceridszintjének emelkedése, emelkedett lipáz-szint, a vér hasnyálmirigy-amiláz szintjének emelkedése
	Nem gyakori	csökkent abszolút neutrofilszám, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint, a vér albuminszintjének csökkenése, a vér amilázsztintjének emelkedése, a vér bilirubinszintjének emelkedése, a vér emelkedett koleszterinszintje, a vér kreatininszintjének emelkedése, emelkedett vércukorszint, a vér karbamidszintjének emelkedése, emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, az éhomi vércukorszint emelkedése, cukor jelenléte a vizeletben, a high density lipoprotein szintjének emelkedése, a nemzetközi normalizált arány (INR) értékének emelkedése, a low density lipoprotein szintjének emelkedése, csökkent thrombocyta-szám, vörösvértest jelenléte a vizeletben, a derék-körfogat növekedése, súlygyarapodás, csökkent fehérvérsejtszám
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	véletlen túlادagolás

A kiválasztott mellékhatások leírása

Korábban már kezelt és nem kezelt betegeknél, akik egyéb antiretrovirális készítményekkel együtt kezdték el a raltegravir-kezelést, daganatos megbetegedésekről számoltak be. Az egyes daganatos betegségek fajtái és aránya jellemző volt a súlyosan immunhiányos populációra. E vizsgálatok során a rák kifejlődésének kockázata hasonló volt a raltegravirt és a komparátor készítményt kapó csoportokban.

A raltegravir-kezelésben részesülő betegek laboratóriumi értékeiben 2-4-es fokozatú kreatin-kináz eltérés volt tapasztalható. Jelentettek myopathiát és rhabdomyolysist. Körültekintően kell eljárni azoknál a betegeknél, akik korábban myopathiában vagy rhabdomyolysisben szenvedtek, vagy akiknél

jelen van bármilyen hajlamosító tényező, beleértve az olyan más gyógyszerek használatát, amelyek ezeket az állapotokat okozhatják (lásd 4.4 pont).

Jelentettek osteonecrosisos eseteket, különösképpen olyan betegeknél, akik általánosan ismert rizikófaktorokkal rendelkeztek, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedtek vagy hosszú távú kombinált retrovírus elleni kezelésben (Combination Antiretroviral Therapy, CART) részesültek. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

A kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

A következő klinikai mellékhatások mindegyike legalább egy alkalommal súlyos formában jelentkezett: herpes genitalis, anaemia, immunrekonstitúciós szindróma, depresszió, mentális zavarok, öngyilkossági kísérlet, gastritis, hepatitis, veseelégtelenség, véletlen túlادagolás.

Korábban már kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a raltegravirt és darunavirt tartalmazó kezelési protokoll mellett gyakrabban észleltek kiütést, mint a darunavir nélkül raltegravirt vagy a raltegravir nélkül darunavirt tartalmazó kezelési protokollok esetén. A vizsgálóorvos által a gyógyszerrel összefüggésbe hozhatónak ítélt kiütés hasonló arányban fordult elő. A kiütések expozícióra korrigált aránya (minden okozati kategóriában) sorrendben 10,9, 4,2 és 3,8 volt 100 betegre vonatkoztatva, míg a gyógyszerrel összefüggő kiütések esetében ez az arány sorrendben 2,4, 1,1 és 2,3 volt 100 betegre vonatkoztatva. A klinikai vizsgálatokban megfigyelt kiütések súlyossága az enyhétől a közepesig terjedt, és nem eredményezte a vizsgálat felfüggesztését (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B- és/vagy C-vírus-társfertőzésben szenvedő betegek

Klinikai vizsgálatokban 79 olyan beteg volt egyidejűleg hepatitis B-vírussal fertőzött, 84 olyan beteg volt egyidejűleg hepatitis C-vírussal fertőzött, és 8 olyan beteg volt egyidejűleg hepatitis B- és C-vírussal fertőzött, aki raltegravir-kezelést kapott egyéb HIV-1 elleni szerrel kombinációban. Általánosságban a raltegravir biztonságossági profilja hasonló volt a hepatitis B- és/vagy C-vírus társfertőzésben szenvedő betegeknél, mint a hepatitis B- és/vagy C-vírus társfertőzésben nem szenvedő betegeknél, habár a kóros GOT- (ASAT) és GPT- (ALAT) értékek aránya valamivel magasabb volt a hepatitis B- és/vagy a hepatitis C-vírus társfertőzésben szenvedők alcsoportjában.

A 96. héten a korábban már kezelt betegeknél a GOT, GPT (ASAT, ALAT) vagy a teljes bilirubin kiinduláskor mért értékeinek romlását jelző II. fokú vagy annál nagyobb mértékű laboratóriumi eltérések a raltegravirral kezelt, társfertőzött betegek 29%, 34% ill. 13%-ánál jelentkeztek, míg ezek az eltérések a többi raltegravirral kezelt beteg esetében 11%, 10% ill. 9%-ban fordultak elő. A 240. héten a korábban nem kezelt betegeknél a GOT, GPT (ASAT, ALAT) vagy a teljes bilirubin kiinduláskor mért értékeinek romlását jelző II. fokú vagy annál nagyobb laboratóriumi eltérések a raltegravirral kezelt, társfertőzött betegek 22%, 44% ill. 17%-ánál jelentkeztek, míg ezek az eltérések a többi raltegravirral kezelt beteg esetében 13%, 13% ill. 5%-ban fordultak elő.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők (2–18 évesek)

A raltegravirt egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazva 126, előzőleg már antiretrovirális kezelésben részesült, HIV-1-gyel fertőzött, 2-18 éves gyermeken és serdülön vizsgálták az IMPAACT P1066 vizsgálatban (lásd 5.1 és 5.2 pont). A 126 betegből 96 kapta a raltegravir javasolt dózisát.

Ennél a 96 gyermeknél és serdülőnél a 48. hétig fellépő gyógyszerrel összefüggő mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a felnőtteknél megfigyeltékhez volt hasonló.

Egy beteg gyógyszerrel összefüggő klinikai mellékhatásként 3. fokozatú pszichomotoros hiperaktivitást, rendellenes viselkedést és álmatlanságot tapasztalt; egy betegnél pedig 2. fokozatú, súlyos, gyógyszerrel összefüggő allergiás kiütés lépett fel.

Egy betegnél gyógyszerrel összefüggő laboratóriumi rendellenességek (4. fokozatú GOT [ASAT] és 3. fokozatú GPT [ALAT]) léptek fel, melyek súlyosnak minősültek.

Csecsemők és kisgyermekek (4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korig)

A raltegravirt egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazva 26, 4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korú, HIV-1-gyel fertőzött csecsemőnél és kisgyermeknél is vizsgálták az IMPAACT P1066 vizsgálatban (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Ennél a 26 csecsemőnél és kisgyermeknél a 48. hétig fellépő gyógyszerrel összefüggő mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltékhez.

Egy betegnél 3. fokozatú, súlyos, gyógyszerrel összefüggő allergiás kiütés lépett fel, amely a kezelés leállításához vezetett.

HIV-1 expozíció újszülötteknél

Az IMPAACT P1110 vizsgálatba (lásd 5.2 pont) a legalább 37 hetes gesztációs korú és a legalább 2 kg testtömegű csecsemők voltak beválaszthatóak. Tizenhat (16) újszülött kapott 2 adag Isentress-t a születés utáni első két hétben, és 26 újszülött kapott napi adagolásban Isentress-t 6 héten keresztül, a követés mindkét esetben 24 héten át tartott. Nem fordultak elő gyógyszerrel összefüggő klinikai mellékhatások, és a három, gyógyszerrel összefüggő laboratóriumi mellékhatást - az egyik egy átmeneti, 4-es fokozatú neutropenia volt (egy olyan vizsgálati alanyánál, aki az anyáról gyermekre történő átvitel megelőzéseként (PMTCT) zidovudint tartalmazó kezelést kapott), a másik kettő pedig bilirubinszint-emelkedés volt (egy 1-es fokozatú és egy 2-es fokozatú) - nem tekintették súlyosnak és olyanoknak, amely specifikus terápiát igényel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A raltegravir túladagolásának kezelésével kapcsolatban nem áll rendelkezésre specifikus információ.

Túladagolás esetén indokolt általános támogató intézkedéseket alkalmazni, tehát eltávolítani a fel nem szívódott anyagot az emésztőrendszerből, kórházi megfigyelést alkalmazni (beleértve elektrokardiogram készítését) és szükség esetén támogató kezelést kezdeni. Figyelembe kell venni, hogy a raltegravir klinikai használatban káliumsóként kerül alkalmazásra. A raltegravir dializálhatóságának mértéke ismeretlen.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírus elleni szerek, integráz inhibitorok, ATC kód: J05AJ01.

Hatásmechanizmus

A raltegravir egy integráz szál transzfer inhibitor, mely a humán immundeficiencia vírus (HIV-1) ellen hatásos. A raltegravir az integráz katalitikus aktivitását gátolja. Az integráz egy HIV által kódolt enzim, amely a vírusreplikációhoz szükséges. Az integráz gátlása megakadályozza a HIV genom kovalens inzertálódását és beépülését a gazdasejt genomjába. Ha a HIV genom nem képes beépülni,

akkor nem képes az új fertőző vírusrészecskék termelését irányítani, így a beépülés gátlása megakadályozza a vírusfertőzés terjedését.

In vitro vírus elleni aktivitás

A raltegravir 31 ± 20 nM koncentrációja a HIV-1 replikáció 95%-os gátlását (IC_{95}) eredményezte (egy kezeletlen vírusfertőzött sejtkultúrához viszonyítva) humán T-limfoid sejtkultúrákban, amelyeket a sejtvonalhoz adaptált H9IIIB HIV-1 variánssal fertőztek meg. Emellett a raltegravir gátolta a vírusreplikációt a perifériás vérből nyert, mitogén-aktivált humán mononukleáris sejtekben, amelyeket a HIV-1 különböző primer klinikai izolátumaival fertőztek meg, köztük öt nem-B altípusból származó, illetve a reverz transzkriptáz-inhibitorokra és proteáz-inhibitorokra rezisztens izolátumokkal. Egy egyciklusos fertőzés vizsgálatban a raltegravir 23 olyan HIV izolátum által történő fertőzést gátolt meg, melyek között 5 nem-B altípusú és 5, 5-12 nM IC_{50} értékkel rendelkező, cirkuláló rekombináns forma volt.

Rezisztencia

Azon vírusok nagy része, amelyeket olyan betegekből izoláltak, akik nem reagáltak a raltegravir kezelésre, a vírus két vagy több mutációjának az integrázban történő megjelenése miatt magas szintű raltegravir rezisztenciával rendelkezett. A legtöbb vírus a 155. aminosavon (N155 H-ra változott), a 148. aminosavon (Q148 H, K vagy R-re változott) vagy a 143. aminosavon (Y143 H, C vagy R-re változott) mutatott jellegzetes mutációt, további egy vagy több integráz mutáció mellett (pl.: L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). A jellegzetes mutációk csökkentik a vírusok raltegravirral szembeni érzékenységet, és a további mutációk megjelenése a raltegravir iránti érzékenység további csökkenését eredményezi. A rezisztencia kialakulásának esélyét csökkentő tényezők közé tartozott az alacsonyabb szintű kiindulási vírusterhelés és más aktív retrovírus elleni szerek használata. A raltegravirral szemben rezisztens mutációk általában rezisztenciát mutatnak az integráz szál transzfer inhibitor elvitegravirral szemben is. A 143. aminosavon jelentkező mutációk nagyobb rezisztenciát mutatnak a raltegravirral, mint az elvitegravirral szemben, valamint az E92Q-mutáció nagyobb rezisztenciát mutat az elvitegravirral, mint a raltegravirral szemben. A 148. aminosavon mutáns vírusok egy vagy több egyéb, raltegravirra rezisztens mutációval együtt, szintén klinikailag jelentős rezisztenciát mutathatnak a dolutegravirral szemben.

Klinikai tapasztalat

A raltegravir hatásosságának bizonyítéka két korábban antiretrovirális kezelést kapott, HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegeken végzett randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, vizsgálat (BENCHMRK 1 és BENCHMRK 2, 018-as és 019-es protokoll) 96. heti adatainak elemzésén, valamint egy antiretrovirális kezelésben korábban nem részesülő, HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegeken végzett randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, vizsgálat (STARTMRK, 021-es protokoll) 240. heti adatainak elemzésén alapult.

Hatásosság

Korábban már kezelt felnőtt betegek

A BENCHMRK 1 és a BENCHMRK 2 (multicentrumos, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatok) 16 éves, vagy annál idősebb HIV-fertőzött, a három retrovírus elleni csoport (nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok, nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok, proteáz-inhibitorok) mindegyikében legalább egy gyógyszerre dokumentáltan rezisztens betegek esetén értékelték a naponta kétszer adott 400 mg raltegravir biztonságosságát és retrovírus elleni aktivitását a placebóval szemben optimalizált alapkezelés mellett. A randomizálás előtt az optimalizált alapterápiát a vizsgálat a beteg terápiás anamnézise, valamint a kiindulási genotípusos és fenotípusos vírusrezisztencia teszt eredményei alapján választotta ki.

A betegek demográfiai jellemzői (nem, kor és rassz) és kiindulási értékeik hasonlóak voltak a naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó és a placebo-kezelésben részesülő csoportban. A betegek előzetesen használt retrovírus elleni gyógyszereinek száma 12 (középérték), a kezelés időtartama pedig 10 év (középérték) volt. Az optimalizált alapkezelés alatt használt retrovírus elleni kezelések száma 4 (középérték) volt.

A 48. heti és 96. heti elemzések eredményei

A BENCHMRK 1 és BENCHMRK 2 vizsgálatban az ajánlott naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó betegek összesített, tartós eredményeit (48. és 96. hét) a 3. táblázat tartalmazza.

4. táblázat

Hatásossági eredmény a 48. és 96. héten

BENCHMRK 1 és 2 összesítve	48. hét		96. hét	
	Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)
HIV-RNS < 400 kópia/ml, a betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kópia/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 sejt/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Érzékenységi Érték (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 és afelett	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNS < 50 kópia/ml, a betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kópia/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 sejt/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Érzékenységi Érték (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 és afelett	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

BENCHMRK 1 és 2 összesítve		48. hét		96. hét	
Paraméter		Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer + optimalizált alapterápia (N = 462)	Placebo + optimalizált alapterápia (N = 237)
Átlagos CD4 sejt változás (95%-os CI), sejt/mm³					
Minden beteg [†]		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Kiindulási értékek [‡]					
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml		126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kópia/ml		100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³		121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³		104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 sejt/mm ³		104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Érzékenységi Érték (GSS) [§]					
0		81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1		113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 és afelett		125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] A vizsgálatból kiesők sikertelennek számítottak: azokat a betegeket, akik a vizsgálat befejezése előtt abbahagyták a kezelést, sikertelennek nyilvánították. A reagáló betegek százalékat és a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallumot közölték.

[‡] A 400 és 50 kópia/ml alatti HIV-RNS százalékos arányának prognosztikai tényezők szerinti elemzésébe a betegeket virológiai hatástalanság esetén is beszámították. Az átlagos CD4-változások számításakor virológiai hatástalanság esetén a kiindulási értékeket vették figyelembe.

[§] A Genotípusos Érzékenységi Érték az optimális alapkezelés részeként adott összes antivirális gyógyszer száma, amelyekkel szemben a betegből izolált vírus genotípusos szenzitivitást mutatott a genotípusos rezisztenciavizsgálatok alapján. Az enfuvirtid használatát az optimalizált alapkezelésben enfuvirtid-naív betegek körében az optimalizált alapkezelés egy aktív gyógyszeréként vették figyelembe. Hasonlóképpen a darunavir használatát az optimalizált alapkezelésben darunavir-naív betegek körében az optimalizált alapkezelés egy aktív gyógyszeréként vették figyelembe.

A raltegravir (a vizsgálatot be nem fejezők esetében hatástalanságként feldolgozva) a 16. héten a betegek 61,7%-ánál, a 48. héten a betegek 62,1%-ánál és a 96. héten a betegek 57,0%-ánál ért el HIV RNS < 50 kópia/ml értékű virológiai választ. Néhány betegnél a 16. és 96. hét között virális rebound lépett fel. A hatástalansággal összefüggő tényezők közé tartozik a magas kiindulási vírusterhelés és olyan optimalizált alapkezelés, mely nem tartalmazott legalább egy potens hatóanyagot.

Áttérés a raltegravirra

A SWITCHMRK 1 és 2 (032-es és 033-as protokollok) vizsgálatokban olyan HIV-fertőzött betegeket vizsgáltak, akik 200 mg lopinavirból + 50 mg ritonavirból (naponta kétszer 2 tabletta) és legalább 2 nukleozid reverz transzkriptáz-gátlóból álló szuppresszív kezelésben részesültek (szűréskor mért RNS értékük < 50 kópia/ml HIV volt; és > 3 hónapja nem kellett változtatni a kezelési tervüket). Őket 1:1 arányban a következőképpen randomizálták: az egyik csoport folytatta, a naponta kétszer 2 tabletta lopinavir + ritonavir szedését (n=174 és n=178), a másik csoport a lopinavir + ritonavir helyett naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapott (n=174 és n=176). Nem kerültek kizárásra azok a betegek sem, akiknél előzőleg virológiai hatástalanságot figyeltek meg, és az előzetes antiretrovirális kezelések számát sem korlátozták.

E vizsgálatokat a 24. héten elvégzett elsődleges hatásossági elemzést követően leállították, mivel nem tudták kimutatni a raltegravirnak a lopinavir + ritonavir kombinációval szembeni non-inferioritását. A két vizsgálat adatai alapján a 24. héten a HIV RNS szuppresszió (kevesebb, mint 50 kópia/ml) a raltegravir-csoportban a betegek 84,4%-ban, míg a lopinavir + ritonavir-csoportban a betegek 90,6%-ában maradt fenn (a vizsgálatot be nem fejezők=hatástalanság). A raltegravir két másik aktív hatóanyaggal történő együttes alkalmazásának szükségességéről lásd a 4.4 pontot.

Korábban nem kezelt felnőtt betegek

A STARTMRK (egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, aktív kontrollós) vizsgálat olyan HIV-fertőzött betegekben értékelte a naponta kétszer adott 400 mg raltegravir biztonságosságát és antiretrovirális aktivitását lefekvéskor bevett 600 mg efavirenzzel összehasonlítva, akik > 5000 kópia/ml HIV RNS értékkel bírtak, és előzőleg nem részesültek ilyen irányú kezelésben

(mindkét szert emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-fumarát kombinációval alkalmazva.). A randomizációs besorolás a HIV RNS-szintek felmérése ($\leq 50\,000$ kópia/ml; és $> 50\,000$ kópia/ml), ill. a hepatitis B- vagy C-státusz (pozitív vagy negatív) alapján történt. A betegek demográfiai jellemzői (nem, kor és rassz) és kiindulási értékeik hasonlóak voltak a naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapó és a lefekvés előtt 600 mg efavirenz-t kapó csoportban.

A 48. heti és 240. heti elemzések eredményei

Az elsődleges hatásossági végpontra vonatkozóan, azon betegek aránya, akik a 48. héten elérték a HIV RNS < 50 kópia/ml értéket, 241/280 (86,1%) volt a raltegravirt kapó csoportban, és 230/281 (81,9%) az efavirenzt kapó csoportban. Az (raltegravir-efavirenz) kezelések közti különbség 4,2% volt 95%-os CI (-1,9, 10,3) mellett, mely bizonyítja, hogy a raltegravir non-inferior az efavirenzhez viszonyítva (non-inferioritás p-érték $< 0,001$). A 240. héten a (raltegravir-efavirenz) kezelések közti különbség 9,5% volt 95%-os CI (1,7, 17,3) mellett. A STARTMRK vizsgálat során a javasolt naponta kétszer 400 mg raltegravir dózist kapó betegek 48. heti és 240. heti tartós eredményei a 5. táblázatban találhatóak.

5. táblázat

Hatásossági eredmény a 48. és 240. héten

STARTMRK vizsgálat	48. hét		240. hét	
	Raltegravir 400 mg naponta kétszer (N = 281)	Efavirenz 600 mg lefekvés előtt (N = 282)	Raltegravir 400 mg naponta kétszer (N = 281)	Efavirenz 600 mg lefekvés előtt (N = 282)
HIV-RNS < 50 kópia/ml, a betegek %-a (95%-os CI)				
Minden beteg [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS $> 100\,000$ kópia/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ kópia/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 és	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 sejt/mm ³				
> 200 sejt/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
B-törzs vírus altípus	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Nem B-törzs	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Átlagos CD4 sejt változás (95%-os CI), sejt/mm³				
Minden beteg [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS $> 100\,000$ kópia/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
$\leq 100\,000$ kópia/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 és ≤ 200	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
sejt/mm ³				
> 200 sejt/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
B-törzs vírus altípus	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Nem B-törzs	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] A vizsgálatból kiesők sikertelennek számítottak: azokat a betegeket, akik a vizsgálat befejezése előtt abbahagyták a kezelést, sikertelennek nyilvánították. A reagáló betegek százalékát és a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallumot közölték.

[‡] A 400 és 50 kópia/ml alatti HIV-RNS százalékos arányának prognosztikai tényezők szerinti elemzésébe a betegeket virológiai hatástalanság esetén is beszámították. Az átlagos CD4 sejt-változások számításakor virológiai hatástalanság esetén a kiindulási értékeket vették figyelembe.

Megjegyzés: Az elemzés az összes rendelkezésre álló adaton alapul.

A raltegravir és az efavirenzt emtricitabinnel (+) tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt alkalmazták.

Gyermekek és serdülők

2–18 éves gyermekek és serdülők

Az IMPAACT P1066 egy I/II. fázisú, nyílt, többcentrumos vizsgálat, mely a raltegravir farmakokinetikai profilját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát vizsgálja HIV-fertőzött gyermekek esetében. A vizsgálatba 126, korábban már kezelt, 2-18 éves gyermeket és serdülőt vontak be. A betegeket életkor szerint stratifikálták, először a serdülőket vonták be, majd ezt követően a fiatalabb gyermekeket. A betegek vagy a 400 mg tablettá gyógyszerformát (6-18 éves korig) vagy a rágótablettá gyógyszerformát (2 éves-kevesebb, mint 12 éves korig) kapták. A raltegravirt optimalizált alapkezelés mellett alkalmazták.

A kezdeti dóziskereső szakasz intenzív farmakokinetikai értékelést foglalt magában. A dóziszválasztás alapjául a felnőtteknél megfigyelthez hasonló raltegravir plazmaexpozíció és minimális plazmakoncentráció elérése és az elfogadható rövid távú biztonságosság szolgált. A dóziszválasztást követően további betegeket vontak be a hosszú távú biztonságosság, tolerálhatóság és hatásosság értékelése érdekében. A 126 betegből 96 a raltegravir javasolt dózisát kapta (lásd 4.2 pont).

6. táblázat

Az IMPAACT P1066 vizsgálat kiindulási jellemzői, valamint a 24. és 48. hét hatásossági eredményei (2–18 éves kor)

Paraméter	Végző dózis populáció	
	N=96	
Demográfiai adatok		
Életkor (év), középérték [korcsoport]	13 [2 – 18]	
Férfi	49%	
Rassz		
Kaukázusi	34%	
Fekete bőrű	59%	
Kiindulási jellemzők		
Plazma HIV-1 RNS (log ₁₀ kópia/ml), átlag [tartomány]	4,3 [2,7 – 6]	
CD4-sejtszám (sejt/mm ³), középérték [tartomány]	481 [0 – 2361]	
CD4 százalékos arány, középérték [tartomány]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNS >100 000 kópia/ml	8%	
CDC HIV kategória B vagy C	59%	
Korábbi ART alkalmazás osztály szerint		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Válasz	24. hét	48. hét
A kiindulási értékhez képest ≥1 log ₁₀ HIV RNS csökkenést vagy <400 kópia/ml értéket ért el	72%	79%
Elérte a HIV RNS <50 kópia/ml értéket	54%	57%
(%)-ban mért átlagos CD4-sejtszám-növekedés a kiindulási értékhez képest	119 sejt/mm ³ (3,8%)	156 sejt/mm ³ (4,6%)

Csecsemők és kisgyermekek (4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korúak)

Az IMPAACT P1066 vizsgálatban 4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korú, olyan HIV-fertőzött csecsemők és kisgyermekek is részt vettek, akik korábban antiretrovirális terápiában részesültek akár az anyáról gyermekre történő átvitel megelőzésére szolgáló profilaxisként és/vagy a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott kombinációs antiretrovirális terápiaként. A raltegravirt granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formájában, étkezéstől függetlenül alkalmazták, optimalizált alapkezelés mellett, mely a betegek kétharmadánál lopinavirt és ritonavirt tartalmazott.

7. táblázat

Az IMPAACT P1066 vizsgálat kiindulási jellemzői, valamint a 24. és 48. hét hatásossági eredményei
(4 hetestől 2 évesnél fiatalabb korúak)

Paraméter	N=26	
Demográfiai adatok		
Életkor (hét), középérték [korcsoport]	28 [4 - 100]	
Férfi	65%	
Rassz		
Kaukázusi	8%	
Fekete bőrű	85%	
Kiindulási jellemzők		
Plazma HIV-1 RNS (log ₁₀ kópia/ml), átlag [tartomány]	5,7 [3,1 - 7]	
CD4-sejtszám (sejt/mm ³), középérték [tartomány]	1400 [131 - 3648]	
CD4 százalékos arány, középérték [tartomány]	18,6% [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNS >100 000 kópia/ml	69%	
CDC HIV kategória B vagy C	23%	
Korábbi ART alkalmazás osztály szerint		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Válasz	24. hét	48. hét
A kiindulási értékhez képest ≥1 log ₁₀ HIV RNS csökkenést vagy <400 kópia/ml értéket ért el	91%	85%
Elérte a HIV RNS <50 kópia/ml értéket	43%	53%
(%-ban mért átlagos CD4-sejtszám-növekedés a kiindulási értékhez képest	500 sejt/mm ³ (7,5%)	492 sejt/mm ³ (7,8%)
Virológiai hatástalanság	24. hét	48. hét
Nem reagáló	0	0
Rebounder	0	4
Elérhető genotípus szám*	0	2

*Egy betegnél mutáció jelentkezett a 155. pozícióban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A raltegravirt egyszeri, szájon át adott dózisban, éhgyomorra kapó egészséges önkénteseknél végzett vizsgálatok alapján a raltegravir gyorsan felszívódik, a t_{max} hozzávetőlegesen 3 órával a bevétel után alakul ki. A raltegravir AUC- és C_{max} -értéke a 100 mg – 1600 mg közötti dózistartományon belül dózisarányosan növekszik. A raltegravir C_{12h} -érték a 100 mg – 800 mg dózistartományon belül dózisarányosan nő, míg a 100 mg - 1600 mg dózistartományon belül a dózisarányosnál kissé kevésbé nő. A dózisarányosság betegeknél nem került megállapításra.

Naponta kétszeri adagolásnál a farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi állapot gyorsan beáll, hozzávetőlegesen az adagolás első 2 napján. Az AUC és C_{max} -értékekben kismértékű akkumuláció lép fel vagy nincs akkumuláció, a C_{12h} -értékben kismértékű akkumuláció mutatkozott. A raltegravir abszolút biohasznosulása nem került megállapításra.

A raltegravir bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A raltegravir kulcsfontosságú biztonságossági és hatásossági vizsgálatokban ételtől függetlenül került beadásra a HIV-fertőzött betegeknek. A raltegravir több dózisának beadása egy közepes zsírtartalmú étkezést követően nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a raltegravir AUC értékét, a növekedés 13%-os volt az éhomi bevételhez képest. A raltegravir C_{12h} értéke 66%-kal, és C_{max} értéke 5%-kal volt magasabb egy közepes zsírtartalmú étkezést követően az éhomihoz képest. A raltegravir AUC és C_{max} értékeit egy magas zsírtartalmú étkezést követő adagolás hozzávetőlegesen kétszeresére emeli, a C_{12h} értéket pedig 4,1-szeresére. A raltegravir beadása alacsony zsírtartalmú étkezést követően az AUC értéket 46%-kal, a C_{max} értéket pedig 52%-kal csökkentette, a C_{12h} érték alapvetően változatlan maradt. Az étel növelni látszik a farmakokinetikai variabilitást az éhomi értékekhez képest.

Összességében a raltegravir farmakokinetikájában jelentős variabilitás volt megfigyelhető. A BENCHMRK 1 és 2 vizsgálatban megfigyelt C_{12h} -érték esetén a variációs együttható (coefficient of variation, CV) az alanyok közötti variabilitásra = 212% és a CV az alanyokon belüli variabilitásra = 122%. A variabilitás oka lehet az a különbség, amely az étellel és más gyógyszerekkel való együttlésben mutatkozik.

Eloszlás

A raltegravir megközelítőleg 83%-ban kötődik a humán plazmafehérjéhez a 2 és 10 μM közötti koncentrációtartományban.

A raltegravir könnyen átvitt a placentán patkányokban, de nem jutott be az agyba értékelhető mértékben.

Két, HIV-1-gyel fertőzött betegekkel végzett vizsgálatban, melyek során a betegek naponta kétszer 400 mg raltegravirt kaptak, a raltegravir könnyen kimutatható volt a cerebrospinalis folyadékban. Az első vizsgálatban ($n=18$) a cerebrospinalis folyadékban kimutatható koncentrációjának középértéke a vonatkozó plazmakoncentráció 5,8%-a volt (1% - 53,5% tartomány). A második vizsgálatban ($n=16$) a cerebrospinalis folyadékban kimutatható koncentrációjának középértéke a vonatkozó plazmakoncentráció 3%-a volt (1% - 61% tartomány). Ezek a középérték-arányok hozzávetőleg 3-6-szor alacsonyabbak, mint a plazma raltegravir szabad frakciója.

Biotranszformáció és kiválasztás

A raltegravir látszólagos terminális felezési ideje megközelítőleg 9 óra, ahol is az α -fázis felezési ideje rövidebb (~1 óra), amely az AUC-érték nagy részéért felelős. Radioaktív izotóppal jelzett raltegravir egyszeri, szájon át adott dózisának beadását követően a dózis hozzávetőlegesen 51%-a ürült ki a széklettel, és 32%-a a vizelettel. A székletben csak a raltegravir volt jelen, aminek nagy része valószínűleg a raltegravir-glükuronid hidrolíziséből származik, ami az epébe választódik ki, amint azt a preklinikai vizsgálatokban tanulmányozott fajoknál megállapították. Két összetevő, nevezetesen a raltegravir és a raltegravir-glükuronid, kimutatható volt a vizeletben, és hozzávetőlegesen a dózis 9 és 23%-át tették ki. A legnagyobb mennyiségben keringő összetevő a raltegravir volt, és hozzávetőlegesen a teljes radioaktivitás 70%-át adta, a plazma maradék radioaktivitását a raltegravir-glükuronid tette ki. Azok a vizsgálatok, amelyekben izoforma-szelektív kémiai inhibitorokat és cDNS-expresszált UDP-glükuroniltranszferázt (UGT) használtak, azt mutatják, hogy az UGT1A1 a fő enzim, amely a raltegravir-glükuronid kialakulásáért felelős. Így az adatok azt jelzik, hogy a raltegravir kiürülésének legfőbb mechanizmusa emberben az UGT1A1-mediált glükuronidáció.

UGT1A1 polimorfizmus

Egy összehasonlító elemzésben, amelyben 30, *28/*28 genotípusú személyt hasonlítottak össze 27, vad típusú genotípussal rendelkező személlyel, az AUC geometriai átlagértéke (90%-os CI) 1,41 (0,96; 2,09) volt, a C_{12h} geometriai átlagértéke pedig 1,91 (1,43; 2,55). Dózismódosításra nincs szükség genetikai polimorfizmus miatt csökkent UGT1A1-aktivitással bíró alanyoknál.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Egy egészséges felnőtt önkéntesen végzett gyógyszerforma-összehasonlító vizsgálat alapján a rágótabletta és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz orális biohasznosulása magasabb a 400 mg-os tablettáénál. Ebben a vizsgálatban a rágótabletta magas zsírtartalmú étellel együtt történő bevételével az éhomi bevételhez képest átlagosan 6%-os csökkenéshez vezetett az AUC, 62%-os csökkenéshez a C_{max} és 188%-os növekedéshez a C_{12h} értékekben. A rágótabletta magas zsírtartalmú étellel együtt történő bevételével nem változtatja meg a raltegravir farmakokinetikáját klinikailag számottevő mértékben, és a rágótablettát ételtől függetlenül lehet szedni. Az étkezés hatását a granulátumra belsőleges szuszpenzióhoz nem vizsgálták.

A 8. táblázat a 400 mg-os tablettát, a rágótablettát és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz farmakokinetikai paramétereit tünteti fel testtömeg alapján.

8. táblázat

Raltegravir farmakokinetikai paraméterek, IMPAACT P1066, a 4.2 pontban szereplő adagok beadását követően

Testtömeg	Gyógyszerforma	Adag	N*	Geometriai átlag (%CV†) AUC _{0-12h} (μM•h)	Geometriai átlag (%CV†) C _{12h} (nM)
≥25 kg	Filmtabletta	400 mg naponta kétszer	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Rágótabletta	Testtömegfüggő adagolás, lásd 1. adagolási táblázat	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 kg - kevesebb mint 25 kg	Rágótabletta	Testtömegfüggő adagolás, lásd 2. adagolási táblázat	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 kg - kevesebb mint 20 kg	Belsőleges szuszpenzió	Testtömegfüggő adagolás, ld. adagolási táblázat a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz	19	24,5 (43%)	113 (69%)

*A végső javasolt adagnál intenzív farmakokinetikai (FK) eredményeket mutató betegek száma.
†Geometriai variációs együttható.

HIV-1 expozíció újszülötteknél

Az IMPAACT P1110 egy I. fázisú vizsgálat az anyáról gyermekre történő átvitel megelőzésére standard terápiával együttesen alkalmazott raltegravir granulátum belsőleges szuszpenzióhoz biztonságosságának és farmakokinetikájának értékelésére, amelyet időre született, HIV-1 expozícióval rendelkező újszülöttek bevonásával végeztek. Az 1. kohorszban (N=16, intrauterin 10 raltegravir expozícióval, 6 raltegravir expozíció nélkül) 2, egyszeri adag raltegravir granulátumot belsőleges szuszpenzióhoz kaptak (a születés után 48 órán belül, és a 7-10. napon). A 2. kohorszban (N=26, valamennyi intrauterin raltegravir expozíció nélkül) 6 hétig kaptak raltegravir granulátumot belsőleges szuszpenzióhoz: 1,5 mg/ttkg-ot naponta egyszer a születést követő 48 órán belül megkezdve az 1. héten; 3 mg/ttkg-ot naponta kétszer a 2-4. héten; és 6 mg/ttkg-ot naponta kétszer az 5. és 6. héten.

A 9. táblázat mutatja be a 2. kohorszba tartozó újszülöttekre vonatkozó születéskori és 2 hetes kori farmakokinetikai paramétereket. A raltegravir emberben elsősorban az UGT1A1 által mediált útvonalon eliminálódik *in vivo*. Az UGT1A1 katalitikus aktivitása újszülött korban elhanyagolható és a születés után alakul ki. A kevesebb mint 4 hetes korú újszülöttekre vonatkozó adagolási javaslat figyelembe veszi a gyorsan növekvő UGT1A1 aktivitást és a gyógyszer clearance-et születéstől 4 hetes korig.

9. táblázat

A raltegravir farmakokinetikai paraméterei az IMPAACT P1110 vizsgálatban a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz életkor- és testtömeg alapú adagolását követően

Életkor (óra/nap) FK mintavételkor	Adag (lásd 2. táblázat)	N*	Geometriai átlag (%CV†) AUC (mg•ó/l)	Geometriai átlag (% CV†) C _{min} (ng/ml)
Születés – 48 óra	naponta egyszer 1,5 mg/ttkg	25	38,2 (38,4%) [‡]	947,9 (64,2%) [‡]
15 - 18 nap	naponta kétszer 3,0 mg/ttkg	23	14,3 (43,3%) [§]	558 (83,7%) [§]

*A végső javasolt adagnál intenzív farmakokinetikai (FK) eredményeket mutató betegek száma.
† Geometriai variációs együttható.
‡AUC_{0-24h} (N = 24); C_{24h}
§AUC_{0-12h}; C_{12h}

Idősek

Az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a raltegravir farmakokinetikájára a vizsgált korcsoportban (19 és 84 év között, ahol kevés személy volt 65 év felett) egészséges vizsgálati alanyoknál és HIV-1-fertőzött betegekénél.

Nem, rassz és BMI

Felnőtteknél nem voltak klinikailag jelentős eltérések a nem, a rassz és a testtömegindex (body mass index, BMI) tekintetében.

Vesekárosodás

A gyógyszer változatlan formában történő vesén keresztüli kiválasztása a kiürülés kevésbé jelentős útja. Felnőtteknél nem volt klinikailag fontos farmakokinetikai eltérés a súlyos veseelégtelenségben szenvedő és az egészséges alanyok között (lásd 4.2 pont). Mivel a raltegravir dializálhatóságának mértéke ismeretlen, a dialízis előtti gyógyszeradás kerülendő.

Májkárosodás

A raltegravir elsődlegesen májban történő glükuronidáción keresztül ürül ki. Felnőtteknél nem volt klinikailag jelentős farmakokinetikai eltérés a közepes májelégtelenségben szenvedő és az egészséges alanyok között. A súlyos májelégtelenség hatásait a raltegravir farmakokinetikájára nem vizsgálták (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A raltegravir nem-klinikai hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, fejlődésre kifejtett toxicitási és gyermekkori toxicitási – vizsgálatait egereken, patkányokon, kutyákon és nyulakon végezték el. A klinikai expozíciós szinteket jóval meghaladó expozíciós szinteken jelentkező hatások nem jelentenek különleges kockázatot humán vonatkozásban.

Mutagenitás

Nem mutattak ki mutagenitást vagy genotoxicitást *in vitro* mikróbas mutagenézis (Ames) vizsgálatokban, *in vitro* alkáli elúciós DNS-törés tesztekben és *in vitro*, valamint *in vivo* kromoszóma aberráció-vizsgálatokban.

Karcinogenitás

A raltegravir egy egereken végzett karcinogenitási vizsgálata nem igazolt karcinogén potenciált. A legmagasabb adagok mellett, azaz 400 mg/ttkg/nap a nőstényeknél, és 250 mg/ttkg/nap a hímeknél, a szisztémás expozíció a naponta kétszer adott 400 mg klinikai dózissal tapasztalhatóhoz hasonló volt. Patkányokban orr/orrgarat tumorokat (squamosus sejtes carcinoma) találtak napi 300 és 600 mg/ttkg dózissal a nőstényeknél, illetve napi 300 mg/ttkg dózissal a hímeknél. Az ilyen típusú neoplasia az orális gyomorszonda-táplálással történő gyógyszeradagolás közben az orr/orrgarat nyálkahártyára lerakódott és/vagy a belélegzett gyógyszer, és az ennek következtében kialakuló krónikus irritáció és gyulladás következménye lehet. Valószínűleg ez a tervezett klinikai alkalmazás szempontjából korlátozott jelentőséggel bír. A mellékhatást még nem okozó szintnél a szisztémás expozíció mértéke hasonló volt a naponta kétszer alkalmazott 400 mg-os klinikai dózissal tapasztaltakhoz. A mutagenitás és klasztogenitás értékelésére végzett standard genotoxicitási vizsgálatok negatívak lettek.

Fejlődési toxicitás

A raltegravir nem bizonyult teratogénnek patkányok és nyulak fejlődési toxicitás vizsgálatai során. Patkányoknál a normális fejlődési folyamattól való eltérés, a többletbordákkal születés incidenciájának kismértékű emelkedése volt megfigyelhető olyan almokból származó foetusoknál, ahol a raltegravir expozíció az AUC_{0-24 h}-érték alapján a humán expozíció hozzávetőlegesen 4,4-szerese volt naponta kétszer alkalmazott 400 mg esetén. Fejlődési toxicitás nem volt megfigyelhető, ha az AUC_{0-24 h}-érték alapján a humán expozíció 3,4-szeres volt naponta kétszer alkalmazott 400 mg esetén. Nyulaknál hasonló jelenségek nem voltak megfigyelhetők.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

- Hidroxipropilcellulóz
- Szukralóz
- Mannit (E 421)
- Monoammónium-glicirrizinát
- Szorbit (E 420)
- Fruktóz
- Banán aroma
- Szacharóz
- Kroszpovidon, A-típus
- Magnézium-sztearát
- Hipromellóz 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etilcellulóz 20cP
- Ammónium-hidroxid
- Közepes láncú trigliceridek
- Olajsav
- Mikrokristályos cellulóz
- Karmellóz-nátrium

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év bontatlan tasak esetén.

Feloldás után: 30 perc, legfeljebb 30°C-on tárolva.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PET/alumínium/LLDPE tasakok

Egy doboz 60 tasakot, 2 db 1 ml-es, 2 db 3 ml-es, és 2 db 10 ml-es adagoló szájfecskendőt és 2 db keverőedényt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Minden egyszerhasználatos tasak 100 mg raltegravirt tartalmaz, amelyet 10 ml vízben kell feloldani, így a végső koncentráció 10 mg/ml lesz.

A szükséges mennyiség beadását követően a keverőedényben megmaradt szuszpenziót nem szabad újra felhasználni, ki kell dobni.

A szülők és/vagy gondozók figyelmét fel kell hívni arra, hogy mielőtt az ISENTRESS granulátumot belsőleges szuszpenzióhoz készítik és beadják gyermekeknek, olvassák el a használati utasítást tartalmazó füzetet.

Az adagot az elegyítést követő 30 percen belül szájon át be kell adni.

A szuszpenzió elkészítésére és alkalmazására vonatkozó részletes leírást lásd a használati utasítást tartalmazó füzetben, amely a dobozban található.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/436/005

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. december 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. május 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 400 mg-os filmtabletta doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 400 mg filmtabletta
raltegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg raltegravir (kálium formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. **További információért olvassa el a betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 180 db filmtabletta (3 db, egyenként 60 filmtablettát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne helyettesítse az Isentress egyéb hatáserősségeivel vagy gyógyszerformáival anélkül, hogy ezt előbb megbeszélné kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002 180 db filmtabletta (3 db, egyenként 60 filmtablettát tartalmazó tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ISENTRESS 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Az ISENTRESS 400 mg filmtabletta tartálycímkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 400 mg filmtabletta
raltegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg raltegravir (kálium formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. **További információért olvassa el a betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne helyettesítse az Isentress egyéb hatáserősségeivel vagy gyógyszerformáival anélkül, hogy ezt előbb megbeszélne kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

MSD

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 600 mg-os filmtabletta doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 600 mg filmtabletta
raltegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg raltegravir (kálium formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás: 180 db filmtabletta (3 db, egyenként 60 filmtablettát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra
Naponta egyszer két tablettát

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne helyettesítse az Isentress egyéb hatáserősségeivel vagy gyógyszerformáival anélkül, hogy ezt előbb megbeszélne kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007 180 db filmtabletta (3 db, egyenként 60 filmtablettát tartalmazó tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ISENTRESS 600 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Az ISENTRESS 600 mg filmtabletta tartálycímkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 600 mg filmtabletta
raltegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg raltegravir (kálium formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. **További információért olvassa el a betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra
Naponta egyszer két tablettát

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne helyettesítse az Isentress egyéb hatáserősségeivel vagy gyógyszerformáival anélkül, hogy ezt előbb megbeszélné kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

MSD

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 100 mg-os rágótabletta doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 100 mg rágótabletta
raltegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg raltegravir (kálium formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Fruktózt, szorbitot, szacharózt és aszpartámot tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db rágótabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne helyettesítse az Isentress egyéb hatáserősségeivel vagy gyógyszerformáival anélkül, hogy ezt előbb megbeszélne kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/436/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ISENTRESS 100 mg rágótabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Az ISENTRESS 100 mg rágótabletta tartálycímkeje

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 100 mg rágótabletta
raltegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg raltegravir (kálium formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Fruktózt, E 420-at, szacharózt és E 951-et tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db rágótabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne helyettesítse az Isentress egyéb hatáserősségeivel vagy gyógyszerformáival anélkül, hogy ezt előbb megbeszélne kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

MSD

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/436/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 25 mg-os rágótabletta doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 25 mg rágótabletta
raltegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg raltegravir (kálium formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Fruktózt, szorbitot, szacharózt és aszpartámot tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db rágótabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne helyettesítse az Isentress egyéb hatáserősségeivel vagy gyógyszerformáival anélkül, hogy ezt előbb megbeszélné kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/436/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ISENTRESS 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Az ISENTRESS 25 mg rágótabletta tartálycímkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 25 mg rágótabletta
raltegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg raltegravir (kálium formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Fruktózt, E 420-at, szacharózt és E 951-et tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db rágótabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne helyettesítse az Isentress egyéb hatáserősségeivel vagy gyógyszerformáival anélkül, hogy ezt előbb megbeszélné kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

MSD

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/436/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 100 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 100 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
raltegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg raltegravir (kálium formájában) tasakonként. A feloldást követően a belsőleges szuszpenzió koncentrációja 10 mg/ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Fruktózt, szorbitot és szacharózt tartalmaz. **További információért olvassa el a betegájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 tasak, 2 db 1 ml-es, 2 db 3 ml-es és 2 db 10 ml-es adagoló szájfecskendő és 2 db keverőedény

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót és a használati utasítást tartalmazó füzetet! Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne helyettesítse az Isentress egyéb hatáserősségeivel vagy gyógyszerformáival anélkül, hogy ezt előbb megbeszélné kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/436/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ISENTRESS 100 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**Az ISENTRESS 100 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz egyadagos tasakjának címkéje -
fóliatasak**

1. A GYÓGYSZER NEVE

ISENTRESS 100 mg granulátum
Raltegravir
Szájon át történő alkalmazásra

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Isentress 400 mg filmtabletta raltegravir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Ha Ön egy Isentress-t szedő gyermek szülője, gyermekével együtt olvassa el figyelmesen az alábbi információkat.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Isentress és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Isentress szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Isentress-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Isentress-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Isentress és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Isentress?

Az Isentress a raltegravirnak nevezett hatóanyagot tartalmazza. Az Isentress egy vírusellenes gyógyszer, mely a HIV (humán immundeficiencia vírus) ellen hat. Ez a vírus okozza az AIDS („Acquired Immune Deficiency Syndrome”) néven ismert betegséget, a szerzett immunhiányos tünetegyüttest.

Hogyan hat az Isentress?

A vírus egy HIV-integráznak nevezett enzimet termel. A vírus ennek segítségével szaporodik a szervezet sejtjeiben. Az Isentress megakadályozza ezen enzim működését. Egyéb készítményekkel együttesen alkalmazva az Isentress lecsökkentheti az Ön vérében található HIV szintjét (az úgynevezett „vírusterhelést”) és megnövelheti a CD4-sejtek számát (ez egyfajta fehérvérsejt, amelynek fontos szerepe van az egészséges immunrendszer fenntartásában, mely segít legyőzni a fertőzéseket). A HIV szintjének csökkentése a vérben javíthatja az immunrendszer működését. Ez azt jelentheti, hogy a szervezet jobban le tudja küzdeni a fertőzéseket.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Isentress?

Az Isentress-t HIV-fertőzöttek kezelésére használják. Kezelőorvosa azért írta fel Önnek az Isentress-t, hogy ennek segítségével szabályozza a HIV-fertőzését.

2. Tudnivalók az Isentress szedése előtt

Ne szedje az Isentress-t:

- ha allergiás a raltegravirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Isentress szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Tudnia kell, hogy az Isentress nem gyógyítja meg Önt a HIV-fertőzéstől. Ez azt jelenti, hogy továbbra is kialakulhatnak Önnél a HIV-betegséggel kapcsolatos fertőzések vagy egyéb megbetegedések. Ezért a gyógyszer szedése során is szüksége van rendszeres orvosi felügyeletre.

Mentális problémák

Mondja el kezelőorvosának, ha korábban előfordult Önnél depresszió vagy pszichiátriai betegség. A gyógyszert kapó betegek egy részénél depresszióról számoltak be – ide értve az öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást is –, főként olyan betegeknél, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepelt a kórtörténetében.

Csontbetegségek

Néhány betegnél, akik kombinált retrovírus elleni kezelést kapnak, kialakulhat egy csontbetegség, amelyet csontelhalásnak neveznek (oszteonekrózis, amelyet a csont vérellátásának hiánya okoz). Többek között a kombinált retrovírus elleni kezelés hossza, kortikoszteroidok használata, alkoholfogyasztás, az immunrendszer aktivitásának nagyfokú csökkenése, magasabb testtömeg index is kockázati tényezője lehet a betegség kialakulásának. Az oszteonekrózis jelei az ízületi merevség, sajgó érzés és fájdalom (különösen a csípőben, térdben és a vállban) és mozgási nehézség. Ha ezek közül bármely tünetet észlelné, tájékoztassa kezelőorvosát.

Májbetegségek

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha korábban májbetegsége volt, beleértve a hepatitisz B- és C-fertőzéseket. Kezelőorvosa értékelheti az Ön májbetegségének súlyosságát, mielőtt eldönti, hogy szedheti-e ezt a gyógyszert.

Fertőzések

Amennyiben bármilyen fertőzésre utaló tünetet, mint például lázat és/vagy rosszulletet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunisták fertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben.

Az opportunisták fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Izombetegségek

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztal a gyógyszer szedése során.

Bőrbetegségek

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha kiütések alakulnak ki Önnél. A gyógyszert szedő néhány betegnél súlyos és életveszélyes bőrreakciókat és allergiás reakciókat jelentettek.

Egyéb gyógyszerek és az Isentress

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb vényköteles vagy vény nélkül kapható gyógyszereiről.

Az Isentress kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervez:

- savlekötő szereket (a gyomorsavat közömbösítő vagy semlegesítő szer, amely enyhíti az emésztési zavart és a gyomorégést). Nem javasolt az Isentress-t együtt szedni bizonyos (alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmazó) savlekötő szerekkel. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy Ön milyen egyéb savlekötő szert szedhet.
- vas-sókat (vashiány vagy vérszegénység kezelésére és megelőzésére). Várjon legalább két órát a vas-sók és az Isentress bevétele között, mivel e készítmények csökkenthetik az Isentress hatásosságát.
- rifampicint (bizonyos fertőzések, például a tuberkulózis kezelésére használt gyógyszer), mert ez lecsökkentheti az Isentress-szintet. Amennyiben rifampicint szed, kezelőorvosa fontolóra veheti az Isentress adagjának emelését.

Az Isentress egyidejű bevétele étellel és itallal

Lásd 3. pont.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje meg ezt kezelőorvosával.

Ha Ön terhes vagy szoptat, kérje kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tanácsát, mielőtt bármilyen gyógyszer szedését megkezdené.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne kezeljen gépeket, ne vezessen, és ne kerékpározzon, ha a gyógyszer bevitelét követően szédülni kezd.

Az Isentress filmtabletta laktózt tartalmaz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Isentress nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Isentress-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje! Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Az Isentress-t más, HIV elleni gyógyszerekkel együtt kell szedni.

Mennyit kell bevenni?

Felnőttek

A készítmény ajánlott adagja 1 tablett (400 mg), szájon át szedve, naponta kétszer.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az Isentress ajánlott adagja serdülőknek, valamint legalább 25 kg testtömegű gyermekeknek 400 mg, szájon át szedve, naponta kétszer.

Ne rágja szét, törje össze vagy törje el a tablettákat, mert ez megváltoztathatja a szervezetében lévő gyógyszer szintjét! Ez a gyógyszer étel vagy ital fogyasztása közben, vagy ezektől függetlenül is bevehető.

Az Isentress rendelkezésre áll 600 mg-os tabletta, rágótabletta, valamint granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formájában is. A 400 mg-os tablettát, a 600 mg-os tablettát, a rágótablettát vagy a granulátumot belsőleges szuszpenzióhoz ne helyettesítse egymással anélkül, hogy ezt előbb megbeszélné kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel!

Ha az előírtnál több Isentress-t vett be

Ne vegyen be több tablettát a kezelőorvos által előírtnál. Ha mégis túl sok tablettát venne be, forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni az Isentress-t

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut.
- Ha azonban már eljött a következő adag bevételének ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot és a gyógyszer szedését az eredeti rend szerint folytassa.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Isentress szedését

Fontos, hogy pontosan úgy szedje az Isentress-t, ahogy azt kezelőorvosa előírta. Ne módosítsa az adagolást, és ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy azt előbb megbeszélne kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Ne hagyja abba a szedését, mivel:

- nagyon fontos, hogy minden HIV elleni gyógyszerét a kezelőorvos által előírt módon és időben vegye be. Ez segíti gyógyszereinek hatásos működését, és egyben csökkenti annak esélyét, hogy a gyógyszerei többé ne legyenek képesek felvenni a harcot a HIV-vel szemben (amit más néven gyógyszerrezisztenciának hívnak).
- Amikor Isentress-készletei kezdenek kifogyni, szerezzen be további adagokat kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Nagyon fontos, hogy ne maradjon gyógyszer nélkül, még rövid ideig sem, mert a vírus mennyisége a vérben már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését rövid időre abbahagyja. Ez azt is jelentheti, hogy a HIV-vírus ellenállóvá válik az Isentress-szel szemben, és ez esetben a kezelése nehezebbé válik.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások – ezek nem gyakoriak (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

- herpesz-fertőzések, beleértve az övsömört
- vérszegénység, beleértve a vashiány miatt kialakuló vérszegénységet
- fertőzés vagy gyulladás jelei és tünetei
- mentális zavarok
- öngyilkossági szándék vagy kísérlet
- a gyomor gyulladásos megbetegedése
- májgyulladás
- májelégtelenség
- allergiás kiütés
- bizonyos fajta veseproblémák
- az ajánlottnál magasabb gyógyszeradag bevétele

Azonnal forduljon orvoshoz, ha a fenti mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- csökkent étvágy

- alvászavar; különös álmok; rémálmok; rendellenes viselkedés; nagyfokú szomorúság és értéktelenség érzése
- szédülés; fejfájás
- forgó jellegű szédülés
- puffadás; hasi fájdalom; hasmenés; fokozott gázképződés a gyomorban vagy a belekben; hányinger; hányás; gyomorrontás; bőfőgés
- a kiütések bizonyos fajtái (darunavirrel együtt alkalmazva gyakrabban)
- fáradtság, szokatlan fáradtság vagy gyengeség; láz
- a májenzim-értékek megemelkedése a vérben; rendellenes fehérvérsejtek; emelkedett vérsírszint; a nyálmirigyek vagy a hasnyálmirigy enzimszintjének megemelkedése

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- a hajhagymák fertőzése; influenza; vírusos eredetű bőrfertőzés; valamely fertőző ágens miatt kialakuló hányás vagy hasmenés; felső légúti fertőzés; nyirokcsomótályog
- szemölcs
- nyirokcsomó-fájdalom; a fertőzést leküzdő fehérvérsejtek alacsony száma; nyaki, hónalji és ágyéki nyirokcsomó-duzzanatok
- allergiás reakció
- étváagnövekedés; cukorbetegség; emelkedett koleszterin- és lipidszint a vérben; magas vércukorszint; nagyfokú szomjúság; nagyfokú súlycsökkenés; magas vérsírszint (mint pl. koleszterin- és trigliceridszint); testzsír rendellenesség
- szorongás; zavarodottság érzése; lehangoltság; hangulatváltások; pánikroham
- emlékezetkiesés; idegösszenyomódás okozta kézfájdalom; figyelemzavar; hirtelen testhelyzetváltoztatáskor fellépő szédülés; rendellenes ízérzékelés; fokozott álmoság; energiahány; feledékenység; migrénes fejfájás; érzéskiesés, a karok és/vagy a lábak zsibbadása vagy gyengesége; bizsergés; álmoság; tenziós fejfájás; remegések; rossz alvásminőség
- látászavar
- bűgás, sziszegés, füttyülés, csengés vagy egyéb folyamatos zaj hallása a fülben
- szívdobogásérzés; lelassult szívverés; felgyorsult vagy szabálytalan szívverés
- hőhullám; magas vérnyomás
- érdes, reszelős hang vagy erőltetett hangképzés; orrvérzés; orrdugulás
- felhasi fájdalom; kellemetlen érzés a végbél környékén; székrekedés; szájszárazság; gyomorégés; nyeléskor fellépő fájdalom; a hasnyálmirigy gyulladása; fekély vagy fájdalom a gyomorban vagy a bélrendszer felső szakaszában; végbélvérzés; kellemetlen érzés a gyomorban; ínygyulladás; nyelvduzzanat, a nyelv kivörösödése vagy fájdalma
- a máj elzsírosodása
- akne; szokatlan hajhullás vagy a haj szokatlan elvékonyodása; bőrvörösség; a zsírszövet rendellenes eloszlása a testen, amelybe beletartozhat a lábak, a karok és az arc zsírvesztése, valamint a hasi zsírréteg növekedése; nagyfokú izzadás; éjszakai izzadás; az ismétlődő vakarózás miatt a bőr megvastagodása és viszketés; a bőr elváltozása; bőrszárazság
- ízületi fájdalom; fájdalmas ízületi betegség; hátfájás, csont/izomfájdalom; izomérzékenység vagy -gyengeség; nyakfájás; fájdalom a karokban vagy lábakban; íngyulladás; a csont ásványi anyag-tartalmának csökkenése
- vesekő; éjszakai vizelet; veseciszta
- merevedési zavarok; a mellek duzzanata férfiaknál; menopauzaszerű tünetek
- kellemetlen érzés a mellkasban; hidegrázás; az arc duzzanata; nyugtalanság; általános rossz közérzet; duzzanat a nyakon; a kezek, bokák vagy lábak duzzanata; fájdalom
- csökkent fehérvérsejtszám; csökkent vérlemezkeszám (a vér alvadást elősegítő összetevője); csökkent vesefunkciót jelző vörvizsgálati eredmény; magas vércukorszint; az izomenzimek szintjének emelkedése a vérben; cukor jelenléte a vizeletben; vörösvértestek jelenléte a vizeletben; súlygyarapodás; a derékméret növekedése; csökkent fehérjeszint (albumin) a vérben; a véralvadási idő meghosszabbodása

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

- hiperaktivitás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Isentress-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt a nedvességmegkötővel együtt tartsa jól lezárva. Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Isentress?

A készítmény hatóanyaga a raltegravir. 400 mg raltegravirt tartalmaz filmtablettánként (kálium formájában).

Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, vízmentes kalcium-hidrogénfoszfát, hipromellóz 2208, poloxamer 407, nátrium-sztearil-fumarát és magnézium-sztearát. A filmbevonat a következő inaktív összetevőket tartalmazza: polivinil-alkohol, titán-dioxid, polietilén-glikol 3350, talkum (E 553b), vörös vas-oxid és fekete vas-oxid.

Milyen az Isentress külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A 400 mg-os filmtabletta ovális, rózsaszín, egyik oldalán „227” jelöléssel ellátva.

Kétféle kiszerelés létezik: 1 db-os csomagolás (1 db, 60 tablettát tartalmazó tartály) és 3 db-os gyűjtőcsomagolás (3 db, egyenként 60 tablettát tartalmazó tartály). A tartály nedvességmegkötőt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Isentress 600 mg filmtabletta raltegravir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Ha Ön egy Isentress-t szedő gyermek szülője, gyermekével együtt olvassa el figyelmesen az alábbi információkat.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Isentress és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Isentress szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Isentress-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Isentress-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Isentress és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Isentress?

Az Isentress a raltegravirnak nevezett hatóanyagot tartalmazza. Az Isentress egy vírusellenes gyógyszer, mely a HIV (humán immundeficiencia vírus) ellen hat. Ez a vírus okozza az AIDS („Acquired Immune Deficiency Syndrome”) néven ismert betegséget, a szerzett immunhiányos tünetegyüttest.

Hogyan hat az Isentress?

A vírus egy HIV-integráznak nevezett enzimet termel. A vírus ennek segítségével szaporodik a szervezet sejtjeiben. Az Isentress megakadályozza ezen enzim működését. Egyéb gyógyszerekkel együttesen alkalmazva az Isentress lecsökkenti az Ön vérében található HIV szintjét (az úgynevezett „vírusterhelést”) és megnövelheti a CD4-sejtek számát (ez egyfajta fehérvérsejt, amelynek fontos szerepe van az egészséges immunrendszer fenntartásában, mely segít legyőzni a fertőzéseket). A HIV szintjének csökkentése a vérben javíthatja az immunrendszer működését. Ez azt jelentheti, hogy a szervezet jobban le tudja küzdeni a fertőzéseket.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Isentress?

Az Isentress 600 mg-os tablettát olyan felnőttek és legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők kezelésére használják, akik HIV-fertőzöttek. Kezelőorvosa azért írta fel Önnek az Isentress-t, hogy ennek segítségével szabályozza a HIV-fertőzését.

2. Tudnivalók az Isentress szedése előtt

Ne szedje az Isentress-t:

- ha allergiás a raltegravirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Isentress szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Tudnia kell, hogy az Isentress nem gyógyítja meg Önt a HIV-fertőzéstől. Ez azt jelenti, hogy továbbra is kialakulhatnak Önnél a HIV-betegséggel kapcsolatos fertőzések vagy egyéb megbetegedések. Ezért a gyógyszer szedése során is szüksége van rendszeres orvosi felügyeletre.

Mentális problémák

Mondja el kezelőorvosának, ha korábban előfordult Önnél depresszió vagy pszichiátriai betegség. A gyógyszert szedő betegek egy részénél depresszióról számoltak be – ide értve az öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást is –, főként olyan betegeknél, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepelt a kórtörténetében.

Csontbetegségek

Néhány betegnél, akik kombinált retrovírus elleni kezelést kapnak, kialakulhat egy csontbetegség, amelyet csontelhalásnak neveznek (oszteonekrózis, amelyet a csont vérellátásának hiánya okoz). Többek között a kombinált retrovírus elleni kezelés hossza, kortikoszteroidok használata, alkoholfogyasztás, az immunrendszer aktivitásának nagyfokú csökkenése, magasabb testtömeg index is kockázati tényezője lehet a betegség kialakulásának. Az oszteonekrózis jelei az ízületi merevség, sajgó érzés és fájdalom (különösen a csípőben, térdben és a vállban) és mozgási nehézség. Ha ezek közül bármely tünetet észlelné, tájékoztassa kezelőorvosát.

Májbetegségek

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha korábban májbetegsége volt, beleértve a hepatitisz B- és C-fertőzéseket. Kezelőorvosa értékelheti az Ön májbetegségének súlyosságát, mielőtt eldönti, hogy szedheti-e ezt a gyógyszert.

Fertőzések

Amennyiben bármilyen fertőzésre utaló tünetet, mint például lázat és/vagy rosszullétet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunist fertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos panaszok és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben.

Az opportunist fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Izombetegségek

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztal a gyógyszer szedése során.

Bőrbetegségek

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha kiütések alakulnak ki Önnél. A gyógyszert szedő néhány betegnél súlyos és életveszélyes bőrreakciókat és allergiás reakciókat jelentettek.

Egyéb gyógyszerek és az Isentress

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Isentress kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervez:

- savlekötő szereket (a gyomorsavat közömbösítő vagy semlegesítő szer, amely enyhíti az emésztési zavart és a gyomorégést)
- vas-sókat (vashiány vagy vérszegénység kezelésére és megelőzésére). Várjon legalább két órát a vas-sók és az Isentress bevétele között, mivel e készítmények csökkenthetik az Isentress hatásosságát
- atazanavirt (egy retrovírus elleni gyógyszer)
- rifampicint (bizonyos fertőzések, pl. a tuberkulózis kezelésére használt gyógyszer)
- tipranavirt/ritonavirt (retrovírus elleni gyógyszerek).

Vezessen listát valamennyi gyógyszeréről, hogy azt meg tudja mutatni kezelőorvosának és gyógyszerészének.

- Kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől kérhet listát azokról a gyógyszerekről, amelyek kölcsönhatásba lépnek az Isentress-szel.
- Ne kezdjen el új gyógyszert szedni anélkül, hogy ezt kezelőorvosával közölné. Kezelőorvosa elmondja, hogy biztonságos-e az Isentress szedése más gyógyszerekkel.

Az Isentress egyidejű bevétele étellel és itallal

Lásd 3. pont.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Az 1200 mg (naponta egyszer két darab 600 mg-os tablettát) Isentress szedése terhesség alatt nem javasolt, mivel alkalmazását terhes nőknél nem vizsgálták.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje meg ezt kezelőorvosával.

Ha Ön terhes vagy szoptat, kérje kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tanácsát, mielőtt bármilyen gyógyszer szedését megkezdene.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne kezeljen gépeket, ne vezessen, és ne kerékpározzon, ha a gyógyszer bevitelét követően szédülni kezd.

Az Isentress filmtabletta laktózt tartalmaz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Isentress nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Isentress-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje! Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Az Isentress-t más, HIV elleni gyógyszerekkel együtt kell szedni.

Mennyit kell bevenni?

Felnőttek, és legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők

A készítmény ajánlott adagja 1200 mg, 2 darab 600 mg-os tablettában, szájon át szedve, naponta egyszer.

Ne rágja szét, törje össze vagy törje el a tablettákat, mert ez megváltoztathatja a szervezetében lévő gyógyszer szintjét! Ez a gyógyszer étel vagy ital fogyasztása közben, vagy ezektől függetlenül is bevehető.

Az Isentress rendelkezésre áll 400 mg-os tablettá, rágótablettá, valamint granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formában is. A 600 mg-os tablettát, a 400 mg-os tablettát, a rágótablettát vagy a granulátumot belsőleges szuszpenzióhoz ne helyettesítse egymással anélkül, hogy ezt előbb megbeszélné kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel!

Ha az előírtnál több Isentress-t vett be

Ne vegyen be több tablettát a kezelőorvos által előírtnál. Ha mégis túl sok tablettát venne be, forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni az Isentress-t

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut.
- Ha azonban már eljött a következő adag bevételének ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot és a gyógyszer szedését az eredeti rend szerint folytassa.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Isentress szedését

Fontos, hogy pontosan úgy szedje az Isentress-t, ahogy azt kezelőorvosa előírta. Ne módosítsa az adagolást, és ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy azt előbb megbeszélné kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ne hagyja abba a szedését, mivel:

- nagyon fontos, hogy minden HIV elleni gyógyszerét a kezelőorvos által előírt módon és időben vegye be. Ez segíti gyógyszereinek hatásos működését, és egyben csökkenti annak esélyét, hogy a gyógyszerei többé ne legyenek képesek felvenni a harcot a HIV-vel szemben (amit más néven gyógyszerrezisztenciának hívnak).
- Amikor Isentress-készletei kezdenek kifogyni, szerezzen be további adagokat kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Nagyon fontos, hogy ne maradjon gyógyszer nélkül, még rövid ideig sem, mert a vírus mennyisége a vérben már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését rövid időre abbahagyja. Ez azt is jelentheti, hogy a HIV-vírus ellenállóvá válik az Isentress-szel szemben, és ez esetben a kezelése nehezebbé válik.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások – ezek nem gyakoriak (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

- herpesz-fertőzések, beleértve az övsömört
- vérszegénység, beleértve a vashiány miatt kialakuló vérszegénységet
- fertőzés vagy gyulladás jelei és tünetei
- mentális zavar
- öngyilkossági szándék vagy kísérlet
- a gyomor gyulladásos megbetegedése
- májgyulladás

- májelégtelenség
- allergiás kiütés
- bizonyos fajta veseproblémák
- az ajánlottnál magasabb gyógyszeradag bevétele

Azonnal forduljon orvoshoz, ha a fenti mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- csökkent étvágy
- alvászavar; különös álmok; rémálmok; rendellenes viselkedés; nagyfokú szomorúság és értéktelenség érzése
- szédülés; fejfájás
- forgó jellegű szédülés
- puffadás; hasi fájdalom; hasmenés; fokozott gázképződés a gyomorban vagy a belekben; hányinger; hányás; gyomorrontás; bőfőgés
- a kiütések bizonyos fajtái (darunavirrel együtt alkalmazva gyakrabban)
- fáradtság, szokatlan fáradtság vagy gyengeség; láz
- a májenzim-értékek megemelkedése a vérben; rendellenes fehérvérsejtek; emelkedett vérsírszint; a nyálmirigyek vagy a hasnyálmirigy enzimszintjének megemelkedése

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- a hajhagymák fertőzése; influenza; vírusos eredetű bőrfertőzés; valamely fertőző ágens miatt kialakuló hányás vagy hasmenés; felső légúti fertőzés; nyirokcsomótályog
- szemölcs
- nyirokcsomó-fájdalom; a fertőzést leküzdő fehérvérsejtek alacsony száma; nyaki, hónalji és ágyéki nyirokcsomó-duzzanatok
- allergiás reakció
- étváagnövekedés; cukorbetegség; emelkedett koleszterin- és lipidszint a vérben; magas vércukorszint; nagyfokú szomjúság; nagyfokú súlycsökkenés; magas vérsírszint (mint pl. koleszterin- és trigliceridszint); testzsír rendellenesség
- szorongás; zavarodottság érzése; lehangoltság; hangulatváltozások; pánikroham
- emlékezetkiesés; ideg-összenyomódás okozta kéz-fájdalom; figyelemzavar; hirtelen testhelyzetváltoztatáskor fellépő szédülés; rendellenes ízérzékelés; fokozott álmoság; energiahány; feledékenység; migrénes fejfájás; érzéskiesés, a karok és/vagy a lábak zsibbadása vagy gyengesége; bizsergés; álmoság; tenziós fejfájás; remegések; rossz alvásminőség
- látászavar
- bűgás, sziszegés, fűtyülés, csengés vagy egyéb folyamatos zaj hallása a fülben
- szívdobogásérzés; lelassult szívverés; felgyorsult vagy szabálytalan szívverés
- hőhullám; magas vérnyomás
- érdes, reszelős hang vagy erőltetett hangképzés; orrvérzés; orrdugulás
- felhasi fájdalom; kellemetlen érzés a végbél környékén; székrekedés; szájszárazság; gyomorégés; nyeléskor fellépő fájdalom; a hasnyálmirigy gyulladás; fekély vagy fájdalom a gyomorban vagy a bélrendszer felső szakaszában; végbélvérzés; kellemetlen érzés a gyomorban; ínygyulladás; nyelvduzzanat, a nyelv kivörösödése vagy fájdalma
- a máj elzsírosodása
- akne; szokatlan hajhullás vagy a haj szokatlan elvékonyodása; bőrvörösség; a zsírszövet rendellenes eloszlása a testen, amelybe beletartozhat a lábak, a karok és az arc zsírvesztése, valamint a hasi zsírréteg növekedése; nagyfokú izzadás; éjszakai izzadás; az ismétlődő vakarózás miatt a bőr megvastagodása és viszketés; a bőr elváltozása; bőrszárazság
- ízületi fájdalom; fájdalmas ízületi betegség; hátfájás, csont/izomfájdalom; izomérzékenység vagy -gyengeség; nyakfájás; fájdalom a karokban vagy lábakban; íngyulladás; a csont ásványi anyag-tartalmának csökkenése
- vesekő; éjszakai vizelet; veseciszta
- merevedési zavarok; a mellék duzzanata férfiaknál; menopauzaszerű tünetek
- kellemetlen érzés a mellkasban; hidegrázás; az arc duzzanata; nyugtalanság; általános rossz közérzet; duzzanat a nyakon; a kezek, bokák vagy lábak duzzanata; fájdalom

- csökkent fehérvérsejtszám; csökkent vérlemezkesszám (a vér alvadást elősegítő összetevője); csökkent vesefunkciót jelző vérvizsgálati eredmény; magas vércukorszint; az izomenzimek szintjének emelkedése a vérben; cukor jelenléte a vizeletben; vörösvértestek jelenléte a vizeletben; súlygyarapodás; a derékméret növekedése; csökkent fehérjesszint (albumin) a vérben; a véralvadási idő meghosszabbodása

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

- hiperaktivitás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Isentress-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt a nedvességmegkötővel együtt tartsa jól lezárva. Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Isentress?

A készítmény hatóanyaga a raltegravir. 600 mg raltegravirt tartalmaz filmtablettánként (kálium formájában).

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, hipromellóz 2910, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát. Ezen kívül a filmbevonat tartalmazza a következő inaktív összetevőket: laktóz-monohidrát, hipromellóz 2910, titán-dioxid, triacetin, sárga vas-oxid és fekete vas-oxid. A tabletták nyomokban karnauba pálmaviaszt is tartalmazhat.

Milyen az Isentress külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A 600 mg-os filmtabletta ovális, sárgaszínű, egyik oldalán MSD vállalati logóval és „242” jelöléssel ellátva, a másik oldal jelöletlen.

Kétféle kiszerelés létezik: 1 db-os csomagolás (1 db, 60 tablettát tartalmazó tartály), és 3 db-os gyűjtőcsomagolás (3 db, egyenként 60 tablettát tartalmazó tartály). A tartály nedvességmegkötőt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Isentress 25 mg rágótabletta
Isentress 100 mg rágótabletta
raltegravir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Ha Ön egy Isentress-t szedő gyermek szülője, gyermekével együtt olvassa el figyelmesen az alábbi információkat.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Isentress és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Isentress szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Isentress-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Isentress-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Isentress és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Isentress?

Az Isentress a raltegravirnak nevezett hatóanyagot tartalmazza. Az Isentress egy vírusellenes gyógyszer, mely a HIV (humán immundeficiencia vírus) ellen hat. Ez a vírus okozza az AIDS („Acquired Immune Deficiency Syndrome”) néven ismert betegséget, a szerzett immunhiányos tünetegyüttest.

Hogyan hat az Isentress?

A vírus egy HIV-integráznak nevezett enzimet termel. A vírus ennek segítségével szaporodik a szervezet sejtjeiben. Az Isentress megakadályozza ezen enzim működését. Egyéb készítményekkel együttesen alkalmazva az Isentress lecsökkenti az Ön vérében található HIV szintjét (az úgynevezett „vírusterhelést”) és megnövelheti a CD4-sejtek számát (ez egyfajta fehérvérsejt, amelynek fontos szerepe van az egészséges immunrendszer fenntartásában, mely segít legyőzni a fertőzéseket). A HIV szintjének csökkentése a vérben javíthatja az immunrendszer működését. Ez azt jelentheti, hogy a szervezet jobban le tudja küzdeni a fertőzéseket.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Isentress?

Az Isentress-t HIV-fertőzöttek kezelésére használják. Kezelőorvosa azért írta fel Önnek az Isentress-t, hogy ennek segítségével szabályozza a HIV-fertőzését.

2. Tudnivalók az Isentress szedése előtt

Ne szedje az Isentress-t

- ha allergiás a raltegravirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Isentress szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Tudnia kell, hogy az Isentress nem gyógyítja meg Önt a HIV-fertőzéstől. Ez azt jelenti, hogy továbbra is kialakulhatnak Önnél a HIV-betegséggel kapcsolatos fertőzések vagy egyéb megbetegedések. Ezért a gyógyszer szedése során is szüksége van rendszeres orvosi felügyeletre.

Mentális problémák

Mondja el kezelőorvosának, ha korábban előfordult Önnél depresszió vagy pszichiátriai betegség. A gyógyszert szedő betegek egy részénél depresszióról számoltak be – ide értve az öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást is –, főként olyan betegeknél, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepelt a kórtörténetében.

Csontbetegségek

Néhány betegnél, akik kombinált retrovírus elleni kezelést kapnak, kialakulhat egy csontbetegség, amelyet csontelhalásnak neveznek (oszteonekrózis, amelyet a csont vérellátásának hiánya okoz). Többek között a kombinált retrovírus elleni kezelés hossza, kortikoszteroidok használata, alkoholfogyasztás, az immunrendszer aktivitásának nagyfokú csökkenése, magasabb testtömeg index is kockázati tényezője lehet a betegség kialakulásának. Az oszteonekrózis jelei az ízületi merevség, sajgó érzés és fájdalom (különösen a csípőben, térdben és a vállban) és mozgási nehézség. Ha ezek közül bármely tünetet észlelné, tájékoztassa kezelőorvosát.

Májbetegségek

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha korábban májbetegsége volt, beleértve a hepatitisz B- és C-fertőzéseket. Kezelőorvosa értékelheti az Ön májbetegségének súlyosságát, mielőtt eldönti, hogy szedheti-e ezt a gyógyszert.

Fertőzések

Amennyiben bármilyen fertőzésre utaló tünetet, mint például lázat és/vagy rosszullétet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunistafertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszképessége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben.

Az opportunistafertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Izombetegségek

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztal a gyógyszer szedése során.

Bőrbetegségek

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha kiütések alakulnak ki Önnél. A gyógyszert szedő néhány betegnél súlyos és életveszélyes bőrreakciókat és allergiás reakciókat jelentettek.

Egyéb gyógyszerek és az Isentress

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb vényköteles vagy vény nélkül kapható gyógyszereiről.

Az Isentress kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervez:

- savlekötő szereket (a gyomorsavat közömbösítő vagy semlegesítő szer, amely enyhíti az emésztési zavart és a gyomorégést). Nem javasolt az Isentress-t együtt szedni bizonyos (alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmazó) savlekötő szerekkel. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy Ön milyen egyéb savlekötő szert szedhet.
- vas-sókat (vashiány vagy vérszegénység kezelésére és megelőzésére). Várjon legalább két órát a vas-sók és az Isentress bevétele között, mivel e készítmények csökkenthetik az Isentress hatásosságát.
- rifampicint (bizonyos fertőzések, például a tuberkulózis kezelésére használt gyógyszer), mert ez lecsökkentheti az Isentress-szintet. Amennyiben rifampicint szed, kezelőorvosa fontolóra veheti az Isentress adagjának emelését.

Az Isentress egyidejű bevétele étellel és itallal

Lásd 3. pont.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Az Isentress rágótabletták szedése terhesség alatt nem javasolt, mivel ezek alkalmazását terhes nőknél nem vizsgálták.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje meg ezt kezelőorvosával.

Ha Ön terhes vagy szoptat, kérje kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tanácsát, mielőtt bármilyen gyógyszer szedését megkezdené.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne kezeljen gépeket, ne vezessen, és ne kerékpározzon, ha a gyógyszer bevitelét követően szédülni kezd.

Isentress 25 mg rágótabletta

Az Isentress 25 mg rágótabletta fruktózt tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 0,54 mg fruktózt tartalmaz tablettánként.

A fruktóz károsíthatja a fogakat.

Az Isentress 25 mg rágótabletta szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 1,5 mg szorbitot (E 420) tartalmaz tablettánként.

Az Isentress 25 mg rágótabletta szacharózt tartalmaz

Ez a készítmény legfeljebb 3,5 mg szacharózt tartalmaz 25 mg-os rágótablettánként.

A szacharóz fogkárosodást okozhat.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Isentress 25 mg rágótabletta aszpartámot tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 0,47 mg aszpartámot (E 951) tartalmaz 25 mg-os rágótablettánként, ami megfelel legfeljebb 0,05 mg fenilalaninnak. Az aszpartám egy fenilalanin forrás. Ártalmas lehet, ha Ön a fenilketonuriának nevezett ritka genetikai rendellenességben szenved, amely során a fenilalanin felhalmozódik, mert a szervezet nem tudja megfelelően eltávolítani.

Az Isentress 25 mg rágótabletta nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Isentress 100 mg rágótabletta

Az Isentress 100 mg rágótabletta fruktózt tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 1,07 mg fruktózt tartalmaz tablettánként.

A fruktóz károsíthatja a fogakat.

Az Isentress 100 mg rágótabletta szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 2,9 mg szorbitot (E 420) tartalmaz tablettánként.

Az Isentress 100 mg rágótabletta szacharózt tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 7 mg szacharózt tartalmaz 100 mg-os rágótablettánként.

A szacharóz fogkárosodást okozhat.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Isentress 100 mg rágótabletta aszpartámot tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 0,93 mg aszpartámot (E 951) tartalmaz 100 mg-os rágótablettánként, ami megfelel legfeljebb 0,10 mg fenilalaninnak. Az aszpartám egy fenilalanin forrás. Ártalmas lehet, ha Ön a fenilketonuriának nevezett ritka genetikai rendellenességben szenved, amely során a fenilalanin felhalmozódik, mert a szervezet nem tudja megfelelően eltávolítani.

Az Isentress 100 mg rágótabletta nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Isentress-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje! Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Az Isentress-t más, HIV elleni gyógyszerekkel együtt kell szedni.

A 100 mg-os rágótabletta szükség esetén két egyenlő részre osztható. A tabletták széttörését azonban el kell kerülni amikor csak lehetséges.

Mennyit kell bevenni?

2-11 éves gyermekek adagja

Kezelőorvosa a gyermek életkora és testtömege alapján fogja megállapítani a rágótabletta megfelelő adagját. Ez az adag nem haladhatja meg a naponta kétszer 300 mg-ot. Kezelőorvosa tudatni fogja Önnel, hogy hány rágótablettát kell a gyermeknek bevennie.

Az Isentress rendelkezésre áll 400 mg-os tablettá, 600 mg-os tablettá és granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formájában is. A rágótablettát, a granulátumot belsőleges szuszpenzióhoz, a 600 mg-os tablettát vagy a 400 mg-os tablettát ne helyettesítse egymással anélkül, hogy ezt előbb megbeszélné kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Gyermekek esetében rendszeresen fel kell keresni a kezelőorvost, mivel az Isentress adagját a gyermek életkorának, növekedésének és súlygyarapodásának függvényében kell módosítani. Előfordulhat, hogy a kezelőorvos a 400 mg-os tablettát írja fel, amikor a gyermek már képes a tablettát lenyelni.

Ez a gyógyszer étel vagy ital fogyasztása közben, vagy ezektől függetlenül is bevehető.

Ha az előírtnál több Isentress-t vett be

Ne vegyen be több tablettát a kezelőorvos által előírtnál. Ha mégis túl sok tablettát venne be, forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni az Isentress-t

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut.
- Ha azonban már eljött a következő adag bevételének ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot és a gyógyszer szedését az eredeti rend szerint folytassa.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Isentress szedését

Fontos, hogy pontosan úgy szedje az Isentress-t, ahogy azt kezelőorvosa előírta. Ne módosítsa az adagolást, és ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy azt előbb megbeszélné kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Ne hagyja abba a szedését, mivel:

- nagyon fontos, hogy minden HIV elleni gyógyszerét a kezelőorvos által előírt módon és időben vegye be. Ez segíti gyógyszereinek hatásos működését, és egyben csökkenti annak esélyét, hogy a gyógyszerei többé ne legyenek képesek felvenni a harcot a HIV-vel szemben (amit más néven gyógyszerrezisztenciának hívnak).
- Amikor Isentress-készletei kezdenek kifogyni, szerezzen be további adagokat kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Nagyon fontos, hogy ne maradjon gyógyszer nélkül, még rövid ideig sem, mert a vírus mennyisége a vérben már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését rövid időre abbahagyja. Ez azt is jelentheti, hogy a HIV-vírus ellenállóvá válik az Isentress-szel szemben, és ez esetben a kezelése nehezebbé válik.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások – ezek nem gyakoriak (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

- herpesz-fertőzések, beleértve az övsömört
- vérszegénység, beleértve a vashiány miatt kialakuló vérszegénységet
- fertőzés vagy gyulladás jelei és tünetei
- mentális zavarok
- öngyilkossági szándék vagy kísérlet
- a gyomor gyulladásos megbetegedése
- májgyulladás
- májelégtelenség
- allergiás kiütés
- bizonyos fajta veseproblémák
- az ajánlottnál magasabb gyógyszeradag bevétele

Azonnal forduljon orvoshoz, ha a fenti mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- csökkent étvágy
- alvászavar; különös álmok; rémálmok; rendellenes viselkedés; nagyfokú szomorúság és értéktelenség érzése
- szédülés; fejfájás
- forgó jellegű szédülés
- puffadás; hasi fájdalom; hasmenés; fokozott gázképződés a gyomorban vagy a belekben; hányinger; hányás; gyomorrontás; bőfőgés
- a kiütések bizonyos fajtái (darunavirrel együtt alkalmazva gyakrabban)
- fáradtság, szokatlan fáradtság vagy gyengeség; láz

- a májenzim-értékek megemelkedése a vérben; rendellenes fehérvérsejtek; emelkedett vérzsírszint; a nyálmirigyek vagy a hasnyálmirigy enzimszintjének megemelkedése

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- a hajhagymák fertőzése; influenza; vírusos eredetű bőrfertőzés; valamely fertőző ágens miatt kialakuló hányás vagy hasmenés; felső légúti fertőzés; nyirokcsomótályog
- szemölcs
- nyirokcsomó-fájdalom; a fertőzést leküzdő fehérvérsejtek alacsony száma; nyaki, hónalji és ágyéki nyirokcsomó-duzzanatok
- allergiás reakció
- étváagnövekedés; cukorbetegség; emelkedett koleszterin- és lipidszint a vérben; magas vércukorszint; nagyfokú szomjúság; nagyfokú súlycsökkenés; magas vérzsírszint (mint pl. koleszterin- és trigliceridszint); testzsír rendellenesség
- szorongás; zavarodottság érzése; lehangoltság; hangulatváltások; pánikroham
- emlékezetkiesés; idegösszenyomódás okozta kéz fájdalom; figyelemzavar; hirtelen testhelyzetváltoztatáskor fellépő szédülés; rendellenes ízérzékelés; fokozott álmoság; energiahány; feledékenységi; migrénes fejfájás; érzéskiesés, a karok és/vagy a lábak zsibbadása vagy gyengesége; bizsergés; álmoság; tenziós fejfájás; remegések; rossz alvásminőség
- látászavar
- bűgös, sziszegés, fűtölés, csengés vagy egyéb folyamatos zaj hallása a fülben
- szívdobogásérzés; lelassult szívverés; felgyorsult vagy szabálytalan szívverés
- hőhullám; magas vérnyomás
- érdes, reszelős hang vagy erőltetett hangképzés; orrvérzés; orrdugulás
- felhasi fájdalom; kellemetlen érzés a végbél környékén; székrekedés; szájszárazság; gyomorégés; nyeléskor fellépő fájdalom; a hasnyálmirigy gyulladása; fekély vagy fájdalom a gyomorban vagy a bélrendszer felső szakaszában; végbélvérzés; kellemetlen érzés a gyomorban; ínygyulladás; nyelvduzzanat, a nyelv kivörösödése vagy fájdalma
- a máj elzsírosodása
- akne; szokatlan hajhullás vagy a haj szokatlan elvékonyodása; bőrvörösség; a zsírszövet rendellenes eloszlása a testen, amelybe beletartozhat a lábak, a karok és az arc zsírvészítése, valamint a hasi zsírréteg növekedése; nagyfokú izzadás; éjszakai izzadás; az ismétlődő vakarózás miatt a bőr megvastagodása és viszketés; a bőr elváltozása; bőrszárazság
- ízületi fájdalom; fájdalmas ízületi betegség; hátfájás, csont/izomfájdalom; izomérzékenység vagy -gyengeség; nyakfájás; fájdalom a karokban vagy lábakban; íngyulladás; a csont ásványi anyag-tartalmának csökkenése
- vesekő; éjszakai vizelet; veseciszta
- merevedési zavarok; a mellék duzzanata férfiaknál; menopauzaszerű tünetek
- kellemetlen érzés a mellkasban; hidegrázás; az arc duzzanata; nyugtalanság; általános rossz közérzet; duzzanat a nyakon; a kezek, bokák vagy lábak duzzanata; fájdalom
- csökkent fehérvérsejtszám; csökkent vérlemezkeszám (a vér alvadást elősegítő összetevője); csökkent vesefunkciót jelző vizeletvizsgálati eredmény; magas vércukorszint; az izomenzimek szintjének emelkedése a vérben; cukor jelenléte a vizeletben; vörösvértestek jelenléte a vizeletben; súlygyarapodás; a derékméret növekedése; csökkent fehérjeszint (albumin) a vérben; a véralvadási idő meghosszabbodása

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

- hiperaktivitás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Isentress-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt a nedvességmegkötővel együtt tartsa jól lezárva. Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.
- A zárószalag feltépését megelőzően ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Isentress?

A készítmény hatóanyaga a raltegravir.

25 mg-os rágótabletta:

25 mg raltegravirt tartalmaz rágótablettánként (kálium formájában).

Egyéb összetevők: hidroxipropilcellulóz, szukralóz, szacharin-nátrium, nátrium-citrát-dihidrát, mannit (E 421), sárga vas-oxid, ammónium-glicirrizinát, szorbit (E 420), fruktóz, természetes és mesterséges ízesítők (narancs, banán és egyéb ízesítő), aszpartám (E 951), szacharóz, kroszpovidon A-típus, magnézium-sztearát, nátrium-sztearil-fumarát, etilcellulóz 20 cP, ammónium-hidroxid, közepes láncú trigliceridek, olajsav, hipromellóz 2910/6 cP és makrogol/PEG 400.

100 mg-os rágótabletta:

100 mg raltegravirt tartalmaz rágótablettánként (kálium formájában).

Egyéb összetevők: hidroxipropilcellulóz, szukralóz, szacharin-nátrium, nátrium-citrát-dihidrát, mannit (E 421), vörös vas-oxid, sárga vas-oxid, monoammónium-glicirrizinát, szorbit (E 420), fruktóz, természetes és mesterséges ízesítők (narancs, banán és egyéb ízesítő), aszpartám (E 951), szacharóz kroszpovidon A-típus, magnézium-sztearát, nátrium-sztearil-fumarát, etilcellulóz 20cP, ammónium-hidroxid, közepes láncú trigliceridek, olajsav, hipromellóz 2910/6cP és makrogol/PEG 400.

Milyen az Isentress külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Isentress 25 mg-os rágótabletta:

A narancs-banán ízesítésű rágótabletta kerek, halványsárga színű tablettá, egyik oldalán MSD vállalati logóval, a másik oldalon pedig „473” jelzéssel.

Egyféle kiszerelés elérhető: 1 db, 60 tablettát tartalmazó tartály. A tartály nedvességmegkötőt tartalmaz.

Isentress 100 mg-os rágótabletta:

A narancs-banán ízesítésű rágótabletta ovális, halvány narancssárga színű, mindkét oldalán felezővonallal ellátott rágótabletta, egyik oldalán MSD vállalati logóval, illetve „477” jelzéssel, a másik oldalán pedig jelzés nélkül.

Egyféle kiszerelés elérhető: 1 db, 60 tablettát tartalmazó tartály. A tartály nedvességmegkötőt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Isentress 100 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz raltegravir

Ha Ön egy Isentress-t szedő gyermek szülője vagy gondozója, olvassa el figyelmesen az alábbi információkat. Mielőtt elkezdi gyermekének adni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Isentress és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Isentress szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Isentress-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Isentress-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. **Használati utasítás** - a gyógyszer elkészítésére és adagolására vonatkozó tájékoztatót lásd a mellékelt füzetben.

1. Milyen típusú gyógyszer az Isentress és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Isentress?

Az Isentress a raltegravirnak nevezett hatóanyagot tartalmazza. Az Isentress egy vírusellenes gyógyszer, mely a HIV (humán immundeficiencia vírus) ellen hat. Ez a vírus okozza az AIDS („Acquired Immune Deficiency Syndrome”) néven ismert betegséget, a szerzett immunhiányos tünetegyüttest.

Hogyan hat az Isentress?

A vírus egy HIV-integráznak nevezett enzimet termel. A vírus ennek segítségével szaporodik a szervezet sejtjeiben. Az Isentress megakadályozza ezen enzim működését. Egyéb készítményekkel együttesen alkalmazva az Isentress lecsökkentheti az Ön vérében található HIV szintjét (az úgynevezett „vírusterhelést”) és megnövelheti a CD4-sejtek számát (ez egyfajta fehérvérsejt, amelynek fontos szerepe van az egészséges immunrendszer fenntartásában, mely segít legyőzni a fertőzéseket). A HIV szintjének csökkentése a vérben javíthatja az immunrendszer működését. Ez azt jelentheti, hogy a szervezet jobban le tudja küzdeni a fertőzéseket.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Isentress?

Az Isentress-t olyan felnőttek, serdülők, gyermekek, valamint kisgyermekek és csecsemők kezelésére használják, akik HIV-fertőzöttek, valamint olyan újszülöttek kezelésére, akik az anya részéről HIV-1 fertőzésnek vannak kitéve. Kezelőorvosa azért írta fel Önnek az Isentress-t, hogy ennek segítségével szabályozza a HIV-fertőzést.

2. Tudnivalók az Isentress szedése előtt

Ne szedje az Isentress-t

- ha allergiás a raltegravirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Isentress szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Tudnia kell, hogy az Isentress nem gyógyítja meg Önt a HIV-fertőzéstől. Ez azt jelenti, hogy továbbra is kialakulhatnak Önnél a HIV-betegséggel kapcsolatos fertőzések vagy egyéb megbetegedések. Ezért a gyógyszer szedése során is szüksége van rendszeres orvosi felügyeletre.

Mentális problémák

Mondja el kezelőorvosának, ha korábban előfordult Önnél depresszió vagy pszichiátriai betegség. A gyógyszert szedő betegek egy részénél depresszióról számoltak be – ide értve az öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást is –, főként olyan betegeknél, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepelt a kórtörténetében.

Csontbetegségek

Néhány betegnél, akik kombinált retrovírus elleni kezelést kapnak, kialakulhat egy csontbetegség, amelyet csontelhalásnak neveznek (oszteonekrózis, amelyet a csont vérellátásának hiánya okoz). Többek között a kombinált retrovírus elleni kezelés hossza, kortikoszteroidok használata, alkoholfogyasztás, az immunrendszer aktivitásának nagyfokú csökkenése, magasabb testtömeg index is kockázati tényezője lehet a betegség kialakulásának. Az oszteonekrózis jelei az ízületi merevség, sajgó érzés és fájdalom (különösen a csípőben, térdben és a vállban) és mozgási nehézség. Ha ezek közül bármely tünetet észlelné, tájékoztassa kezelőorvosát.

Májbetegségek

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha korábban májbetegsége volt, beleértve a hepatitisz B- és C-fertőzéseket. Kezelőorvosa értékelheti az Ön májbetegségének súlyosságát, mielőtt eldönti, hogy szedheti-e ezt a gyógyszert.

Fertőzések

Amennyiben bármilyen fertőzésre utaló tünetet, mint például lázat és/vagy rosszullétet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunistafertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos panaszok és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lapangó tünetmentes fertőzésekkel szemben.

Az opportunistafertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Izombetegségek

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztal a gyógyszer szedése során.

Bőrbetegségek

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha kiütések alakulnak ki Önnél. A gyógyszert szedő néhány betegnél súlyos és életveszélyes bőrreakciókat és allergiás reakciókat jelentettek.

Egyéb gyógyszerek és az Isentress

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb vényköteles vagy vény nélkül kapható gyógyszereiről.

Az Isentress kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervez:

- savlekötő szereket (a gyomorsavat közömbösítő vagy semlegesítő szer, amely enyhíti az emésztési zavart és a gyomorégést). Nem javasolt az Isentress-t együtt szedni bizonyos (alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmazó) savlekötő szerekkel. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy Ön milyen egyéb savlekötő szert szedhet.
- vas-sókat (vashiány vagy vérszegénység kezelésére és megelőzésére). Várjon legalább két órát a vas-sók és az Isentress bevétele között, mivel e készítmények csökkenthetik az Isentress hatásosságát.
- rifampicint (bizonyos fertőzések, például a tuberkulózis kezelésére használt gyógyszer), mert ez lecsökkentheti az Isentress-szintet. Amennyiben rifampicint szed, kezelőorvosa fontolóra veheti az Isentress adagjának emelését.

Az Isentress egyidejű bevétele étellel és itallal

Lásd 3. pont.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Az Isentress granulátum belsőleges szuszpenzióhoz szedése terhesség alatt nem javasolt, mivel alkalmazását terhes nőknél nem vizsgálták.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje meg ezt kezelőorvosával.

Ha Ön terhes vagy szoptat, kérje kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tanácsát, mielőtt bármilyen gyógyszer szedését megkezdené.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne kezeljen gépeket, ne vezessen, és ne kerékpározzon, ha a gyógyszer bevitelét követően szédülni kezd.

Az Isentress 100 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz fruktózt tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 0,5 mg fruktózt tartalmaz tasakonként.

A fruktóz károsíthatja a fogakat.

Az Isentress 100 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 1,5 mg szorbitot (E 420) tartalmaz tasakonként.

Az Isentress 100 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz szacharózt tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 4,7 mg szacharózt tartalmaz tasakonként.

A szacharóz fogkárosodást okozhat.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Isentress 100 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Isentress-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően adja gyermekének! Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Az Isentress-t más, HIV elleni gyógyszerekkel együtt kell szedni.

- Az Isentress elkészítésére és adagolására vonatkozó utasításokat lásd a mellékelt füzetben. Tartsa meg a füzetet és a gyógyszer elkészítésekor mindig kövesse az abban szereplő utasításokat. Vigye magával ezt a füzetet, amikor gyermekét orvoshoz viszi.
- Fontos, hogy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember elmagyarázza Önnek, hogyan kell a megfelelő adagot elkészíteni, és gyermekének beadni.
- A granulátumot vízzel kell összekeverni beadás előtt. Az összekeverést követő 30 percen belül adja be a gyógyszert gyermekének.
- Az adag idővel változni fog. Mindig kövesse kezelőorvosa utasításait. Az orvos fogja meghatározni, hogy abbahagyhatja-e gyermekénél az Isentress adását, és azt mikor teheti.

Mennyit kell bevenni?

Kezelőorvosa a csecsemő vagy kisgyermek életkora és testtömege alapján fogja megállapítani a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz megfelelő adagját. Kezelőorvosa tudatni fogja Önnel, hogy mennyi belsőleges szuszpenziót kell a csecsemőnek vagy kisgyermeknek bevennie.

Ezt a gyógyszert gyermeke étel vagy ital fogyasztása közben, vagy ezektől függetlenül is beveheti.

Az Isentress rendelkezésre áll 400 mg-os tablettá, 600 mg-os tablettá és rágótablettá formájában is. Ne helyettesítse egymással a granulátumot belsőleges szuszpenzióhoz, a rágótablettát, a 600 mg-os tablettát vagy a 400 mg-os tablettát anélkül, hogy ezt előbb megbeszélné kezelőorvosával, gyógyszerészával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel!

Gyermekek esetében rendszeresen fel kell keresni a kezelőorvost, mivel az Isentress adagját a gyermek életkorának, növekedésének és súlygyarapodásának függvényében kell módosítani. Előfordulhat, hogy a kezelőorvos a rágótablettát írja fel, amikor a gyermekek már képesek a tablettát elrágni.

Ha az előírtnál több Isentress-t vett be

Ne vegyen be több Isentress-t a kezelőorvos által előírtnál. Ha mégis túl sok gyógyszert venne be, forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni az Isentress-t

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut.
- Ha azonban már eljött a következő adag bevételének ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot és a gyógyszer szedését az eredeti rend szerint folytassa.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Isentress szedését

Fontos, hogy pontosan úgy szedje az Isentress-t, ahogy azt kezelőorvosa előírta. Ne módosítsa az adagolást, és ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy azt előbb megbeszélné kezelőorvosával, gyógyszerészával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Ne hagyja abba a szedését, mivel:

- nagyon fontos, hogy minden HIV elleni gyógyszerét a kezelőorvos által előírt módon és időben vegye be. Ez segíti gyógyszereinek hatásos működését, és egyben csökkenti annak esélyét, hogy a gyógyszerei többé ne legyenek képesek felvenni a harcot a HIV-vel szemben (amit más néven gyógyszerrezisztenciának hívnak).
- Amikor Isentress-készletei kezdenek kifogyni, szerezzen be további adagokat kezelőorvosától vagy gyógyszerésztől. Nagyon fontos, hogy ne maradjon gyógyszer nélkül, még rövid ideig sem, mert a vírus mennyisége a vérben már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését rövid időre abbahagyja. Ez azt is jelentheti, hogy a HIV-vírus ellenállóvá válik az Isentress-szel szemben, és ez esetben a kezelése nehezebbé válik.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások – ezek nem gyakoriak (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

- herpesz-fertőzések, beleértve az övsömört
- vérszegénység, beleértve a vashiány miatt kialakuló vérszegénységet
- fertőzés vagy gyulladás jelei és tünetei
- mentális zavarok
- öngyilkossági szándék vagy kísérlet
- a gyomor gyulladásos megbetegedése
- májgyulladás
- májelégtelenség
- allergiás kiütés
- bizonyos fajta veseproblémák
- az ajánlottnál magasabb gyógyszeradag bevétele

Azonnal forduljon orvoshoz, ha a fenti mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- csökkent étvágy
- alvászavar; különös álmok; rémálmok; rendellenes viselkedés; nagyfokú szomorúság és értéktelenség érzése
- szédülés; fejfájás
- forgó jellegű szédülés
- puffadás; hasi fájdalom; hasmenés; fokozott gázképződés a gyomorban vagy a belekben; hányinger; hányás; gyomorrontás; bőfőgés
- a kiütések bizonyos fajtái (darunavirrel együtt alkalmazva gyakrabban)
- fáradtság, szokatlan fáradtság vagy gyengeség; láz
- a májenzim-értékek megemelkedése a vérben; rendellenes fehérvérsejtek; emelkedett vérzsírszint; a nyálmirigyek vagy a hasnyálmirigy enzimszintjének megemelkedése

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- a hajhagymák fertőzése; influenza; vírusos eredetű bőrfertőzés; valamely fertőző ágens miatt kialakuló hányás vagy hasmenés; felső légúti fertőzés; nyirokcsomótályog
- szemölcs
- nyirokcsomó-fájdalom; a fertőzést leküzdő fehérvérsejtek alacsony száma; nyaki, hónalji és ágyéki nyirokcsomó-duzzanatok
- allergiás reakció
- étváagnövekedés; cukorbetegség; emelkedett koleszterin- és lipidszint a vérben; magas vércukorszint; nagyfokú szomjúság; nagyfokú súlycsökkenés; magas vérzsírszint (mint pl. koleszterin- és trigliceridszint); testzsír rendellenesség
- szorongás; zavarodottság érzése; lehangoltság; hangulatváltozások; pánikroham
- emlékezetkiesés; ideg-összenyomódás okozta kézfájdalom; figyelemzavar; hirtelen testhelyzetváltoztatáskor fellépő szédülés; rendellenes ízérzékelés; fokozott álmoság; energiahány; feledékenység; migrénes fejfájás; érzéskiesés, a karok és/vagy a lábak zsibbadása vagy gyengesége; bizsergés; álmoság; tenziós fejfájás; remegések; rossz alvásminőség
- látászavar
- bűgás, sziszegés, füttyülés, csengés vagy egyéb folyamatos zaj hallása a fülben
- szívdobogásérzés; lelassult szívverés; felgyorsult vagy szabálytalan szívverés
- hőhullám; magas vérnyomás
- érdes, reszelős hang vagy erőltetett hangképzés; orrvérzés; orrdugulás
- felhasi fájdalom; kellemetlen érzés a végbél környékén; székrekedés; szájszárazság; gyomorégés; nyeléskor fellépő fájdalom; a hasnyálmirigy gyulladása; fekély vagy fájdalom a

gyomorban vagy a bélrendszer felső szakaszában; végbélvérzés; kellemetlen érzés a gyomorban; ínygyulladás; nyelvduzzanat, a nyelv kivörösödése vagy fájdalma

- a máj elzsírosodása
- akne; szokatlan hajhullás vagy a haj szokatlan elvékonyodása; bőrvörösség; a zsírszövet rendellenes eloszlása a testen, amelybe beletartozhat a lábak, a karok és az arc zsírvesztése, valamint a hasi zsírréteg növekedése; nagyfokú izzadás; éjszakai izzadás; az ismétlődő vakarózás miatt a bőr megvastagodása és viszketés; a bőr elváltozása; bőrszárazság
- ízületi fájdalom; fájdalmas ízületi betegség; hátfájás, csont/izomfájdalom; izomérzékenység vagy -gyengeség; nyakfájás; fájdalom a karokban vagy lábakban; ínygyulladás; a csont ásványi anyag-tartalmának csökkenése
- vesekő; éjszakai vizelet; veseciszta
- merevedési zavarok; a mellék duzzanata férfiaknál; menopauzaszerű tünetek
- kellemetlen érzés a mellkasban; hidegrázás; az arc duzzanata; nyugtalanság; általános rossz közérzet; duzzanat a nyakon; a kezek, bokák vagy lábak duzzanata; fájdalom
- csökkent fehérvérsejtszám; csökkent vérlemezkeszám (a vér alvadást elősegítő összetevője); csökkent vesefunkciót jelző vérvizsgálati eredmény; magas vércukorszint; az izomenzimek szintjének emelkedése a vérben; cukor jelenléte a vizeletben; vörösvértestek jelenléte a vizeletben; súlygyarapodás; a derékméret növekedése; csökkent fehérjesszint (albumin) a vérben; a véralvadási idő meghosszabbodása

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

- hiperaktivitás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Isentress-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A granulátumot belsőleg szuszpenzióhoz az elkészítést követő 30 percen belül be kell adni.
- A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. Ne bontsa fel az Isentress tasakokat, amíg nem áll készen egy adag elkészítésére.

A megmaradt gyógyszer megsemmisítésének helyes módját lásd a mellékelt füzetben.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Isentress?

A készítmény hatóanyaga a raltegravir. Minden egyadagos tasak 100 mg raltegravirt tartalmaz (kálium formájában).

Egyéb összetevők: hidroxipropilcellulóz, szukralóz, mannit (E 421), monoammónium-glicirrizinát, szorbit (E 420), fruktóz, banán ízesítő, szacharóz, kroszpovidon A-típus, magnézium-sztearát, etilcellulóz 20 cP, ammónium hidroxid, közepes láncú trigliceridek, olajsav, hipromellóz 2910/6 cP, makrogol/PEG 400, mikrokristályos cellulóz és karmellóz-nátrium.

Milyen az Isentress külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A banán ízesítésű granulátum belsőleg szuszpenzióhoz egy fehér-törtfehér színű szemcsés por, amely sárga vagy bézs-hússzínű részecskéket tartalmazhat, egyadagos tasakban.

Egyféle kiszerelés elérhető: 1 doboz 60 db tasakot, 2 db 10 ml-es fecskendőt, 2 db 3 ml-es fecskendőt és 2 db 1 ml-es fecskendőt, 2 db keverőedényt, egy betegájékoztatót és egy füzetet tartalmaz, amely tartalmazza a használatra vonatkozó utasításokat. Minden egyes egyadagos tasak 100 mg raltegravirt tartalmaz, amelyet 10 ml vízben kell feloldani, ami 10 mg/ml végső koncentrációt eredményez.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

Használati utasítás
Ezt a füzetet mindig vigye magával, amikor felkeresi gyermeke kezelőorvosát.

Isentress 100 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
raltegravir

Használati utasítás
csecsemők részére

Fontos, hogy elolvassa és megértse a használatra vonatkozó utasításokat.

Mielőtt elkészíti a gyógyszert

Megjegyzés: Kezelőorvosának meg kell mutatnia Önnek az Isentress belsőleges szuszpenzió elkészítési módját.

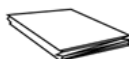
- Fontos, hogy a gyógyszer elkészítése előtt megértse ezeket az utasításokat. Ha kérdése van, hívja fel kezelőorvosát.
- Nagyon fontos, hogy a megfelelő fecskendőt használja a víz és az Isentress kimérésére.
- Mielőtt beadja gyermekének az Isentress-t, ellenőrizze a lejáratí időt. A lejáratí idő a dobozon és a tasakokon nyomtatva szerepel.
- Az Isentress mennyisége függ gyermeke korától és testsúlyától, így idővel változik. Kezelőorvosa fogja meghatározni a megfelelő adagot miután a kontroll során megmérte gyermekét.
Fontos, hogy a megbeszélrt időpontokban felkeresse kezelőorvosát. Így megkapja az új, gyermeke növekedésének megfelelő adagolásra vonatkozó információkat.
Gyermeke életének első hetében az Isentress-t naponta egyszer kell beadnia. Azután naponta kétszer kell a gyógyszert beadnia.
- Ez a füzet utasításokat tartalmaz arra vonatkozóan, hogyan kell:
 - az Isentress-t vízzel elkeverve folyékony állagúvá tenni,
 - fecskendővel kimérni a megfelelő mennyiséget,
 - beadni gyermekének az Isentress-t,
 - az eszközöket tisztítani.

A készlet tartalma

- Doboz



- Használati utasítás (ez a füzet)



- Betegtájékoztató

- 2 keverőedény



- 60 tasak Isentress granulátum



- 6 db fecskendő



2 db **kék** (10 ml-es) fecskendő



2 db **zöld** (3 ml-es) fecskendő



2 db **fehér** (1 ml-es) fecskendő

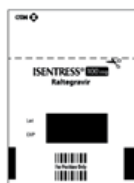
A készletben van egy tartalék keverőedény és egy-egy tartalék fecskendő arra az esetre, ha valamelyik elveszik vagy tönkremegy.

1. lépés: Felkészülés

- Helyezze gyermekét biztonságos helyre. Mindkét kezére szüksége lesz az Isentress elkészítéséhez.
- Szappannal és vízzel mosson kezet.
- Vegye elő az 1 adag elkészítéséhez szükséges eszközöket, és helyezze azokat tiszta felületre:



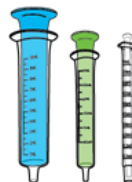
1 keverőedény
(A keverőedényen található fül segítségével nyissa ki a fedelet)



1 tasak Isentress
granulátum



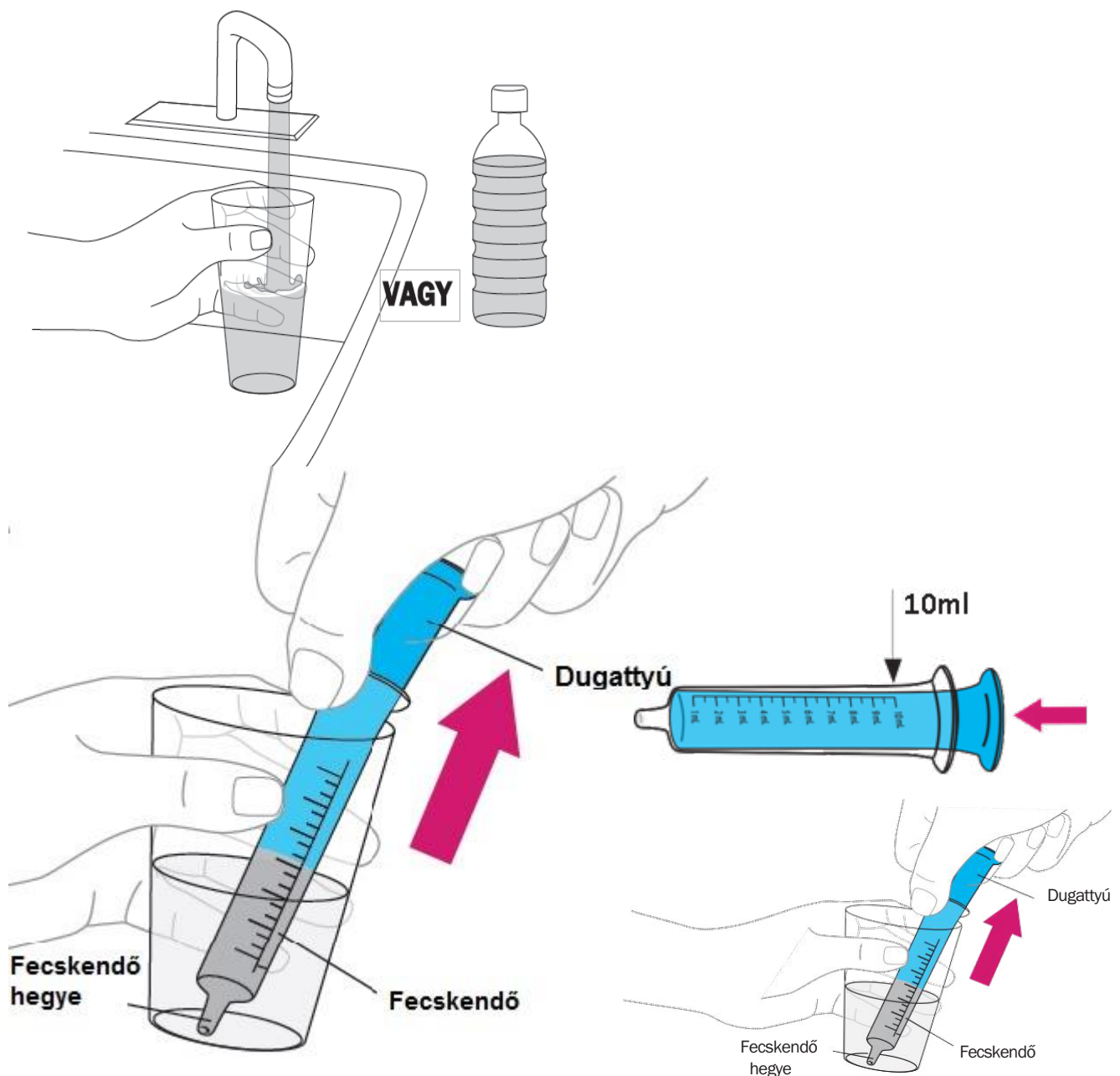
egy tiszta
pohár



3 db fecskendő
(Mindegyik méretből készítsen elő egyet, de az adagtól függően csak 1 vagy 2 darabra lesz szüksége)

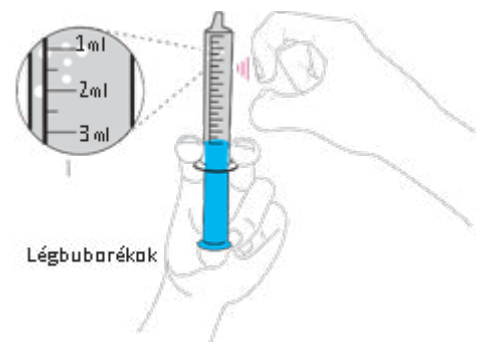
2. lépés: Töltsön meg egy poharat vízzel

Csapból vagy szénsavmentes palackozott vízből töltsse meg a tiszta poharat szobahőmérsékletű ivóvízzel.

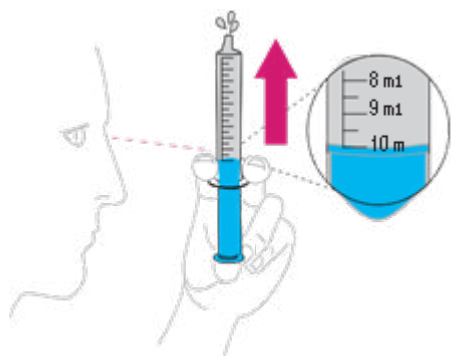


4. lépés: Ellenőrizze a légbuborékokat

Tartsa a fecskendőt a hegyével felfelé.
Ütögesse meg az ujjával, hogy felfelé szálljanak a légbuborékok.

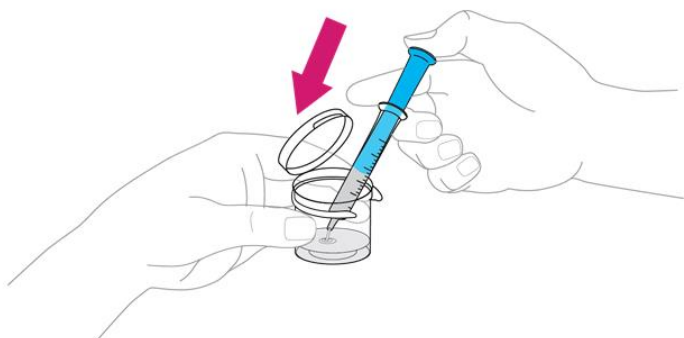


Lassan tolja felfelé a dugattyút, hogy a levegő távozni tudjon.



Ellenőrizze újra a fecskendőben található víz mennyiségét. Ha kevesebb mint 10 ml van benne, helyezze a fecskendő hegyét vissza a vízbe, és húzza hátrafelé a dugattyút, amíg az el nem éri a 10 ml-es jelzést.

5. lépés: Töltse a 10 ml vizet a keverőedénybe



6. lépés: Öntse az Isentress-t a keverőedénybe

Mielőtt az Isentress-t a keverőtálba öntené:

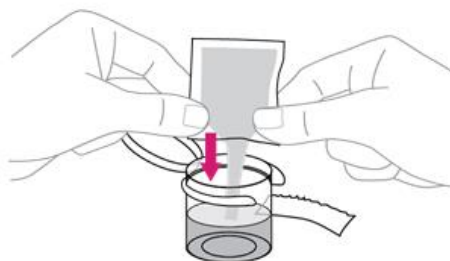
Gyermekének és Önnök készen kell állnia a gyógyszer beadására! Az Isentress-t az összekeverés után 30 percen belül be kell adni.

Miután beadta gyermekének az adagot, semmisítse meg a fel nem használt Isentress-t.



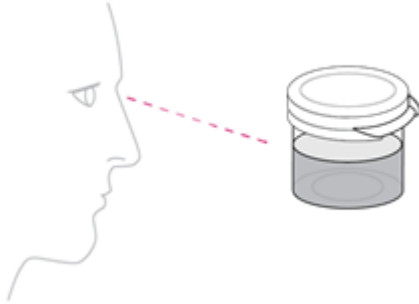
Tépje vagy vágja fel a tasakot, és annak teljes tartalmát öntse a keverőedényben levő vízbe. Fontos, hogy a tasak teljesen üres legyen.

Vegyen elő 1 tasak Isentress-t, és rázza úgy, hogy a granulátum a tasak aljára kerüljön.



7. lépés: Keverje össze az Isentress-t és a vizet

Csavarja a keverőedényre a tartályfedőt.
Óvatosan forgassa a keverőedényt
45 másodpercig körkörösén, hogy a granulátum
és a víz összekeveredjen. A 45 másodperc mérésére
használjon órát vagy stoppert.
NE RÁZZA a keveréket!



Ellenőrizze, hogy a granulátum összekeveredett-e.
Ha nem keveredett össze, forgassa tovább a keverőedényt.
A keveréknek opálosnak kell lennie.

8. lépés: Ellenőrizze a gyermekének előírt adagot

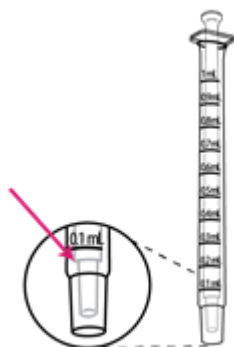
A kezelőorvosa által „ml-ben” előírt adagot adja be.

Ne feledje, hogy az adag minden alkalommal változhat, amikor felkeresi kezelőorvosát, tehát ügyeljen arra, hogy mindig tisztában legyen az aktuális információkkal. Mindig keresse fel kezelőorvosát a megbeszélt időpontban, hogy gyermeke a megfelelő adagot kapja!

9. lépés: Válassza ki a szükséges fecskendőt

Válassza ki a gyermeke adagjához megfelelő fecskendőt:

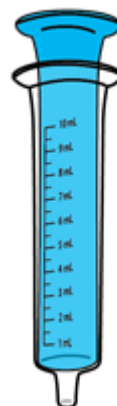
FEHÉR
(1 ml)
1 ml-hez vagy annál kevesebbhez



ZÖLD
(3 ml)
1,5 ml - 3 ml-hez



KÉK
(10 ml)
3,5 ml - 10 ml-hez



A dugattyúnak ezt a részét
állítsa a megfelelő
jelzésre a fecskendőn

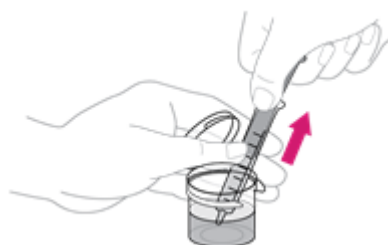
Ezután keresse meg a fecskendőn a gyermeke adagját jelző ml-jelzést.

10. lépés: Mérje ki az Isentress-t

Tolja a dugattyút ütközésig a fecskendő hengerébe.



Helyezze a fecskendő hegyét az elkészített
Isentress-t tartalmazó keverőtálba,
és húzza hátrafelé a dugattyút.



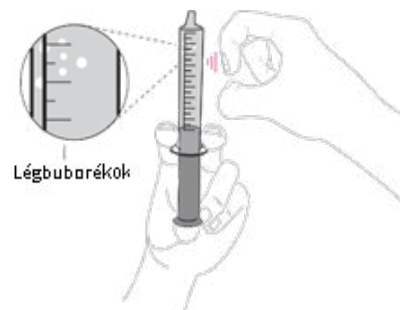
Ne húzza tovább a dugattyút, ha
elérte a gyermeke adagjának
megfelelő jelzést.

FONTOS:

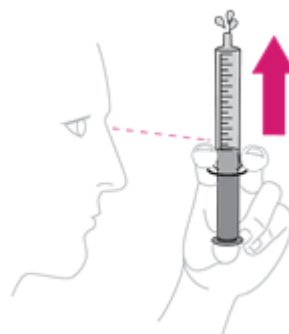
- Gyermeke adagja eltérhet az ábrán feltüntetettől.
- Általában marad elkészített Isentress a keverőedényben.

11. lépés: Ellenőrizze a légbuborékokat

Tartsa a fecskendőt a hegyével felfelé.
Ütögesse meg ujjával, hogy
felfelé szálljanak a légbuborékok.



Lassan tolja felfelé a dugattyút, hogy a levegő távozni tudjon.



Ellenőrizze újra az Isentress mennyiségét a fecskendőben.

Ha az előírt adagnál kevesebb van benne, helyezze a fecskendő hegyét vissza az elkészített Isentress-t tartalmazó keverőtálba, és húzza hátrafelé a dugattyút, amíg a megfelelő adagot jelző vonáshoz nem ér.

12. lépés: Adja be az Isentress-t gyermekének

Helyezze a fecskendő hegyét
gyermek szájába úgy, hogy a bal
vagy a jobb orcához érjen.



A gyógyszer beadásához lassan nyomja lefelé a dugattyút.

Ha gyermeke nyugtalan, vegye ki a fecskendő hegyét a szájából, és próbálja újra beadni a gyógyszert. Fontos, hogy gyermeke a teljes előírt adagot bevegye (nem probléma, ha a fecskendő hegyében marad egy kis mennyiség).

FONTOS: Ha gyermeke nem vette be a teljes előírt adagot, hívja fel kezelőorvosát a teendőkről kapcsolatban.

13. lépés Az eszközök tisztítása



A megmaradt Isentress-t a szemetesbe öntse ki.

Ne öntse a mosogatóba!

A használt fecskendők dugattyúit húzza ki.

Kézzel mossa el a fecskendőket, a dugattyúkat,
és a keverőedényt meleg vízzel és mosogatószerrel.
Ne tegye mosogatógépbe.

Vízzel öblítse el és levegőn szárítsa meg.
Valamennyi tartozékot tegye tiszta, száraz helyre.

Hogyan kell tárolni az Isentress-t?

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Csak akkor bontsa fel az Isentress tasakokat, ha készen áll egy adag elkészítésére.

Nagyon fontos, hogy felkeresse kezelőorvosát a megbeszélt időpontokban. Így mindig fogja tudni, hogy mennyi Isentress-t kell beadnia.