

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 400 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 26,06 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rausva, ovali tabletė, kurios vienoje pusėje yra žyma „227“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ISENTRESS kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais skiriamas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijai gydyti (žr. 4.2, 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

ISENTRESS reikia skirti kartu su kitu aktyviu antiretrovirusiniu gydymu (ARG) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė yra po 400 mg (po vieną tabletę) du kartus per parą.

Vaikų populiacija

Rekomenduojama dozė ≥ 25 kg sveriantiems vaikams yra po 400 mg (po vieną tabletę) 2 kartus per parą. Šios tabletės nuryti negebančiam vaikui galima paskirti kramtomųjų tablečių.

Kitos farmacinės formos ir stiprumai:

Be to, ISENTRESS tiekiamas kramtomųjų tablečių ir granulių geriamajai suspensijai farmacinėmis formomis. Daugiau informacijos apie dozavimą rasite kramtomųjų tablečių ir granulių geriamajai suspensijai PCS.

Raltegraviro saugumas ir veiksmingumas neišnešiotiems (< 37 savaičių gestacinio amžiaus) ir gimusiems mažo ($< 2\,000$ g) svorio naujagimiams neištirti. Šiai populiacijai duomenų nėra ir dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Didžiausia kramtomųjų tablečių dozė yra po 300 mg du kartus per parą. Šio vaistinio preparato farmacinių formų farmakokinetinės savybės yra skirtingos, todėl 400 mg ir 600 mg tablečių negalima keisti nei kramtomosiomis tabletėmis, nei granulėmis geriamajai suspensijai (žr. 5.2 skyrių). Su ŽIV

užsikrėtusiais suaugusiaisiais ir paaugliais (nuo 12 iki 18 metų amžiaus) kramtomosios tabletės ir granulės geriamajai suspensijai nebuvo tirtos.

Be to, gaminamos ISENTRESS 600 mg tabletės, skirtos vartoti 1 200 mg (2 tabletes po 600 mg) 1 kartą per parą suaugusiems ir ≥ 40 kg sveriantiems vaikams, kurie anksčiau nebuvo gydyti, arba kurie turi virusologinį slopinimą po pradinio gydymo 400 mg ISENTRESS 2 kartus per parą. Vartoti 1200 mg 1 kartą per parą dozės 400 mg tabletėmis negalima. Daugiau dozavimo informacijos pateikiama 600 mg tablečių preparato charakteristikų santraukoje.

Senyvi pacientai

Apie raltegraviro skyrimą senyviems pacientams informacijos yra nedaug (žr. 5.2 skyrių). Dėl to šiems pacientams ISENTRESS skirti reikia atsargiai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumas, dozės koreguoti nereikia. Raltegraviro saugumas ir veiksmingumas netirtas pacientams, kuriems buvo sunkūs kepenų sutrikimai, todėl pacientams, kurių kepenų funkcija labai pablogėjusi, ISENTRESS reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

ISENTRESS 400 mg tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Dėl numanomų farmakokinetikos pokyčių šių tablečių kramtyti, traiškyti ar skaldyti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Pacientams reikia paaiškinti, kad šiuolaikinis antiretrovirusinis gydymas ŽIV neišgydo bei neįrodyta, kad jis apsaugo nuo ŽIV perdavimo kitiems žmonėms per kraują.

Raltegraviras turi sąlyginai žemą genetinį barjerą atsparumui. Todėl, kai tik įmanoma, raltegravirą reikia skirti su dviem kitais veikliais ARG preparatais, kad būtų sumažintas galimas virusologinis nepakankamumas ir atsparumo išsivystymas (žr. 5.1 skyrių).

Anksčiau negydytų pacientų klinikinio tyrimo duomenys apie raltegraviro vartojimą apsiriboja deriniu su dviem nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) (emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu).

Depresija

Pacientams, o ypač jau sirgusiems depresija ar kita psichikos liga, buvo pastebėta depresija, įskaitant mintis apie savižudybę ir bandymus nusižudyti. Depresija ar psichikos liga sirgusiems pacientams ši vaistinė preparatą skirti reikia atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Raltegraviro saugumas ir veiksmingumas netirtas su pacientais, kuriems buvo sunkūs kepenų sutrikimai, todėl pacientams, kurių kepenų funkcija labai pablogėjusi, raltegraviro reikia skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems prieš gydymą yra kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant lėtinį hepatitą, sudėtinės antiretrovirusinės terapijos metu yra padidėjęs kepenų funkcijos anomalijų dažnis, todėl jie turi būti stebimi remiantis įprasta praktika. Jei tokiems pacientams atsiranda kepenų ligos pasunkėjimo įrodymų, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo laikinai ar visiškai nutraukti.

Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gydomiems sudėtine antiretrovirusine terapija, yra padidėjęs sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reakcijų pavojus.

Osteonekrozė

Nors ir manoma, kad yra daug etiologinių faktorių (tarp jų ir kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunki imunosupresija, didesnis kūno masės indeksas), būtent pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gydomiems sudėtine antiretrovirusine terapija, buvo pastebėti kaulų nekrozės atvejai. Pacientams reikia patarti, kad kreiptųsi į medikus konsultacijos, jei pajustų sąnarių dieglius ir skausmą, sąnarių sustingimą ar pasidarytų sunku judėti.

Imuniteto reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuniteto deficitas, pradedant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali kilti uždegiminė reakcija į asimptomius ar likutinius oportunistinius patogenus ir nulemti sunkias kliniškes būkles arba simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebimos pirmąsias savaites ar mėnesius po SARG pradžios. Susiję pavyzdžiai yra citomegaloviruso sukeltas tinklainės uždegimas, generalizuota ir (arba) židininė mikobakterijų infekcija bei *Pneumocystis jiroveci* (seniau vadintas *Pneumocystis carinii*) sukeltas plaučių uždegimas. Reikia įvertinti visus uždegimo simptomus ir, jei reikia, pradėti gydymą.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuniteto reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Antacidiniai vaistiniai preparatai

Kartu vartojami antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, sumažina raltegraviro koncentraciją plazmoje. Raltegraviro nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio (žr. 4.5 skyrių).

Rifampicinas

Kartu su stipriais uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT) 1A1 induktoriais (pvz., rifampicinu) raltegravirą reikia vartoti atsargiai. Rifampicinas sumažina raltegraviro kiekį plazmoje, poveikis raltegraviro veiksmingumui neaiškus. Jeigu vis dėlto suaugusiojo gydymas kartu su rifampicinu yra neišvengiamas, tai galima apsvarstyti raltegraviro dozės padvigubinimo galimybę. Duomenų, kuriais būtų galima vadovautis skiriant raltegravirą kartu su rifampicinu jaunesniems kaip 18 metų pacientams, nėra (žr. 4.5 skyrių).

Miopatija ir rabdomiolizė

Buvo pastebėti miopatijos ir rabdomiolizės atvejai. Pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi nustatyta miopatija arba rabdomiolizė arba yra padidėjęs jų pavojus, pavyzdžiui, pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, žinomai galinčių sąlygoti minėtas būkles, ISENTRESS reikia skirti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkios odos ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Sunkios, galimai pavojingos gyvybei ar mirtinos odos reakcijos buvo pastebėtos pacientams, daugumoje atvejų vartojusiems raltegravirą kartu su kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su šiomis reakcijomis. Jos buvo *Stevens-Johnson* sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės atvejai. Be to, buvo pastebėtos padidėjusio jautrumo reakcijos, apibūdintos kaip išbėrimas, bendrieji organizmo sutrikimai ir kartais organų disfunkcija, įskaitant kepenų nepakankamumą. Jeigu pasireiškia sunkios odos reakcijos ar padidėjusio jautrumo reakcijos požymiai ar simptomai (įskaitant, bet neapsiribojant, sunkų išbėrimą ar išbėrimą kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių diegliais, pūslelėmis, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, hepatitu, eozinofilija, angioedema), raltegraviro ir kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazes, ir pradėti taikyti atitinkamą gydymą. Atsiradus sunkiam išbėrimui, vėlavimas nutraukti raltegraviro ar kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą gali sąlygoti gyvybei pavojingas reakcijas.

Išbėrimas

Anksčiau gydytus pacientus, vartojusius derinius su raltegraviru ir darunaviru, išbėrė dažniau negu vartojusius raltegravirą be darunaviro ar darunavirą be raltegraviro (žr. 4.8 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tyrimų *in vitro* duomenimis, raltegraviras nėra citochromo P450 (CYP) fermentų substratas, neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A, neslopina UDF-gliukuronoziltransferazių (UGT) 1A1 ir 2B7, neindukuoja CYP3A4 bei neslopina veikiant P glikoproteinui vykstančio pernešimo. Remiantis šiais duomenimis nesitikima, kad raltegraviras paveiktų vaistinių preparatų farmakokinetiką, kurie yra šių fermentų ar P-glikoproteino substratai.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, raltegraviras daugiausiai šalinamas metabolizuojant su UGT1A1 susijusiu gliukuronicidacijos keliu.

Stebėtas žymus raltegraviro farmakokinetikos kintamumas tarp pacientų ir vieno paciento organizme.

Raltegraviro poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu raltegraviras kliniškai reikšmingo poveikio etravirino, maraviroko, tenofoviro dizoproksilio fumarato, hormoninių kontraceptikų, metadono, midazolamo ar bocepreviro farmakokinetikai neturėjo.

Kai kurių tyrimų metu raltegraviro vartojimas kartu su darunaviru sąlygojo vidutinišką darunaviro koncentracijos plazmoje sumažėjimą, tačiau šio poveikio mechanizmas nėra žinomas. Vis dėlto raltegraviro poveikis darunaviro koncentracijai plazmoje neatrodo klinikiškai reikšmingas.

Kitų vaistinių preparatų poveikis raltegraviro farmakokinetikai

Atsižvelgiant į tai, kad raltegravirą daugiausia metabolizuoja UGT1A1, skirti raltegravirą kartu su kitais stipriais UGT1A1 induktoriais, pvz., rifampicinu, reikia atsargiai. Rifampicinas sumažina raltegraviro kiekį plazmoje, poveikis raltegraviro veiksmingumui neaiškus. Jeigu vis dėlto suaugusiojo gydymas kartu su rifampicinu yra neišvengiamas, tai galima apsvarstyti raltegraviro dozės padvigubavimo galimybę. Duomenų, kuriais būtų galima vadovautis skiriant raltegravirą kartu su rifampicinu jaunesniems kaip 18 metų pacientams, nėra (žr. 4.4 skyrių). Kitų stiprių vaistinių preparatus metabolizuojančių fermentų induktorių, tokių kaip fenitoinas ar fenobarbitalis, poveikis UGT1A1 yra nežinomas. Ne tokie stiprūs induktoriai (pvz., efavirenzas, nevirapinas, etravirinas, rifabutinas, gliukokortikoidai, jonažolės preparatai, pioglitazonas) gali būti skiriami kartu su rekomenduojama raltegraviro doze.

Raltegravirą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra žinomi kaip stiprūs UGT1A1 slopintojai (pvz., atazanaviru), gali padidėti raltegraviro koncentracija plazmoje. Mažiau stiprūs UGT1A1 inhibitoriai (pvz., indinaviras, sakvinaviras) taip pat gali padidinti raltegraviro koncentraciją plazmoje, tačiau, palyginti su atazanaviru, poveikis mažesnis. Be to, raltegraviro kiekį plazmoje gali padidinti tenofoviro dizoproksilio fumaratas, tačiau šio poveikio mechanizmas nežinomas (žr. 1 lentelę). Klinikiniuose tyrimuose didžioji dalis pacientų vartojo atazanavirą ir (arba) tenofoviro dizoproksilio fumaratą, šiuos abu vaistinius preparatus, padidinančius raltegraviro koncentraciją plazmoje, optimizuotos foninės terapijos (angl. *optimized background therapy*, OBT) režimo metu. Stebėtas saugumo pobūdis pacientams, vartojusiems atazanavirą ir (arba) tenofoviro dizoproksilio fumaratą, buvo panašus į šių vaistinių preparatų nevartojusių pacientų saugumo pobūdį, todėl dozės koreguoti nereikia.

Raltegraviro vartojimas kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra divalenčio metalo katijonų, dėl chelatų susidarymo gali sumažinti raltegraviro absorbciją bei sąlygoti raltegraviro koncentracijos plazmoje sumažėjimą. Antacidinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, vartojimas nepraėjus bent 6 valandoms po raltegraviro reikšmingai sumažino raltegraviro koncentraciją plazmoje. Dėl to raltegraviro nerekomenduojama vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio. Raltegravirą vartojant kartu su antacidiniu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje buvo kalcio karbonato, raltegraviro koncentracija plazmoje sumažėjo, tačiau ši sąveika nelaikoma kliniškai reikšminga. Dėl to raltegravirą vartojant kartu su antacidiniu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra kalcio karbonato, dozės koreguoti nereikia.

Raltegraviro vartojimas kartu su kitais skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais (pvz., omeprazolu ar famotidinu) gali padidinti raltegraviro absorbcijos greitį bei raltegraviro koncentraciją plazmoje (žr. 1 lentelę). III fazės klinikinio tyrimo metu saugumo pobūdis pacientams, vartojusiems protonų siurblio inhibitorių ar H₂ antagonistų, ir šių rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų nevartojusiems pacientams buvo panašus. Dėl to, vartojant protonų siurblio inhibitorių ar H₂ antagonistų, dozės koreguoti nereikia.

Visi sąveikos tyrimai atlikti suaugusiems.

1 lentelė **Farmakokinetinės sąveikos duomenys**

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Proteazių inhibitoriai (PI)</i>		
atazanaviras/ritonaviras (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 41 % raltegraviro C _{12 val} ↑ 77 % raltegraviro C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
tipranaviras/ritonaviras (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 24 % raltegraviro C _{12 val} ↓ 55 % raltegraviro C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
<i>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
efavirenzas (vieną kartą per parą 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 36 % raltegraviro C _{12 val} ↓ 21 % raltegraviro C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
etravirinas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 10 % raltegraviro C _{12 val} ↓ 34 % raltegraviro C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 indukcija) etravirino AUC ↑ 10 % etravirino C _{12 val} ↑ 17 % etravirino C _{max} ↑ 4 %	Raltegraviro arba etravirino dozės koreguoti nereikia.
<i>Nukleozidų ir (arba) nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Tenofoviro dizoproksilio fumaratas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 49 % raltegraviro C _{12 val} ↑ 3 % raltegraviro C _{max} ↑ 64 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) tenofoviro AUC ↓ 10 % tenofoviro C _{24 val.} ↓ 13 % tenofoviro C _{max} ↓ 23 %	Raltegraviro arba tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.
<i>CCR5 inhibitoriai</i>		
maravirokas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 37 % raltegraviro C _{12 val} ↓ 28 % raltegraviro C _{max} ↓ 33 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) maraviroko AUC ↓ 14 % maraviroko C _{12 val} ↓ 10 % maraviroko C _{max} ↓ 21 %	Raltegraviro arba maraviroko dozės koreguoti nereikia.
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI PRIEŠ HCV		
<i>NS3/4A proteazės inhibitoriai (PI)</i>		
bocepreviras (vienkartinė raltegraviro 400 mg dozė)	raltegraviro AUC ↑ 4 % raltegraviro C _{12val.} ↓ 25 % raltegraviro C _{max} ↑ 11 % (sąveikos mechanizmas nežinomas)	Raltegraviro arba bocepreviro dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
ANTIMIKROBINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Antimikobakteriniai</i>		
rifampicinas (vieną kartą per parą 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 40 % raltegraviro C _{12 val} ↓ 61 % raltegraviro C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1 indukcija)	Rifampicinas sumažina raltegraviro kiekį plazmoje. Jeigu vartojimo kartu su rifampicinu išvengti negalima, tai galima svarstyti galimybę padvigubinti raltegraviro dozę (žr. 4.4 skyrių).
RAMINAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
midazolamas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	midazolamo AUC ↓ 8 % midazolamo C _{max} ↑ 3 %	Raltegraviro arba midazolamo dozės koreguoti nereikia. Šie rezultatai rodo, kad raltegraviras nėra nei CYP3A4 induktorius, nei slopintojas, todėl nesitikima, kad raltegraviras paveiktų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, farmakokinetiką.
ANTACIDINIAI VAISTINIAI PREPARATAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA METALŲ KATIJONŲ		
antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio hidroksido (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 49 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 63 % raltegraviro C _{max} ↓ 44 % <u>Pavartojus likus 2 valandoms iki raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 51 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 56 % raltegraviro C _{max} ↓ 51 % <u>Pavartojus praėjus 2 valandoms po raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 30 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 57 % raltegraviro C _{max} ↓ 24 % <u>Pavartojus likus 6 valandoms iki raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 13 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 50 % raltegraviro C _{max} ↓ 10 % <u>Pavartojus praėjus 6 valandoms po raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 11 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 49 % raltegraviro C _{max} ↓ 10 % (metalo katijonų chelatų	Antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, sumažina raltegraviro koncentraciją plazmoje. Raltegraviro nerekomenduojama vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
	susidarymas)	
antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra kalcio karbonato (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 55 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 32 % raltegraviro C _{max} ↓ 52 % (metalo katijonų chelatų susidarymas)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
Kiti METALŲ KATIJONAI		
Geležies druskos	Tikėtina: raltegraviro AUC ↓ (metalo katijonų chelatų susidarymas)	Tikėtina, kad kartu skiriant geležies druskų sumažės raltegraviro koncentracija plazmoje; šį poveikį galima sumažinti geležies druskų vartojant bent dviejų valandų intervalu nuo raltegraviro skyrimo.
H₂ RECEPTORIŲ BLOKATORIAI IR PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
omeprazolas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 37 % raltegraviro C _{12 val.} ↑ 24 % raltegraviro C _{max} ↑ 51 % (padidėjęs tirpumas)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
famotidinas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 44 % raltegraviro C _{12 val.} ↑ 6 % raltegraviro C _{max} ↑ 60 % (padidėjęs tirpumas)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolis Norelgestrominas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	Etinilestradiolio AUC ↓ 2 % Etinilestradiolio C _{max} ↑ 6 % Norelgestromino AUC ↑ 14 % Norelgestromino C _{max} ↑ 29 %	Raltegraviro arba hormoninių kontraceptikų (kurių sudėtyje yra estrogeno ir (arba) progesterono) dozės koreguoti nereikia.
OPIOIDINIAI ANALGETIKAI		
metadonas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	metadono AUC ↔ metadono C _{max} ↔	Raltegraviro arba metadono dozės koreguoti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug duomenų apie nėščias moteris, pirmuoju nėštumo trimestru vartojusių raltegraviro po 400 mg dozę du kartus per parą (prospektyviniai duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių), nerodo raltegraviro toksinio poveikio apsigimimams. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Vidutinis duomenų kiekis apie nėščias moteris, antruoju ir (arba) trečiuoju nėštumo trimestrais vartojusių raltegraviro po 400 mg dozę du kartus per parą (prospektyviniai duomenys apie 300 – 1 000 nėštumų baigčių) nerodo padidėjusios toksinio poveikio rizikos vaisiui ar naujagimiui.

Jei kliniškai reikalinga, raltegraviro po 400 mg du kartus per parą gali būti vartojama nėštumo metu.

Antiretrovirusinio gydymo nėštumo metu registras (angl. Antiretroviral Pregnancy Registry)

Norint stebėti baigtis motinai ir vaisiui, jei nėščia pacientė netyčia pavartojo raltegraviro, buvo įkurtas Antiretrovirusinio gydymo nėštumo metu registras. Gydytojai yra skatinami registruoti pacientės šiame registre.

Įprastai sprendžiant, ar nėščiai moteriai paskirti antiretrovirusinį gydymą nuo ŽIV infekcijos ir tokiu būdu sumažinti vertikalios ŽIV perdavimo naujagimiui pavojų, kad būtų galima apibrėžti saugumą vaisiui, reikia turėti omenyje tyrimų su gyvūnais bei klinikinės nėščiųjų gydymo patirties duomenis.

Žindymas

Raltegraviras / metabolitai išsiskiria į motinos pieną tokiais kiekiais, kad galima tikėtis poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams. Turimi farmakodinamikos ir toksikologijos gyvūnų organizme tyrimų duomenys rodo raltegraviro ar jo metabolitų patekimą į pieną (išsamiau žr. 5.3 skyriuje).

Rizikos naujagimiui ar kūdikiui atmesti negalima.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Žiurkių patinėliams ir patelėms skiriant iki 600 mg/kg per parą dozes, kurios sąlygojo 3 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms rekomenduojamos vartoti dozės, poveikio vaisingumui nebuvo stebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kai kuriuos pacientus gydant deriniais, kurių sudėtyje buvo raltegraviras, buvo pastebėtas svaigulys. Svaigulys gali paveikti kai kurių pacientų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo pobūdžio santrauka

Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu anksčiau negydyti (N = 547) ir anksčiau gydyti (N = 462) suaugusieji vartojo po 400 mg raltegraviro du kartus per parą kartu su fiksuotais arba optimizuotais pagrindinio gydymo deriniais iki 96 savaičių laikotarpiu. Dar 531 anksčiau negydytas suaugęs pacientas vartojo po 1 200 mg raltegraviro kartą per parą kartu su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu iki 96 savaičių laikotarpiu. Žr. 5.1 skyrių.

Gydymo metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, pykinimas ir pilvo skausmas. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo imuniteto atsistatymo sindromas ir išbėrimas. Klinikinių tyrimų metu dėl nepageidaujamų reakcijų raltegraviro vartojimą nutraukė 5 % ar mažiau pacientų.

Rabdomiolizė buvo sunki nepageidaujama reakcija, nedažnai užfiksuota vartojant į rinką pateiktą raltegravirą po 400 mg du kartus per parą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurias tyrėjai laikė priežastiniu ryšiu susijusiomis su raltegraviru (vartotu atskirai arba kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais), bei nustatytos vaistinių preparatų pateikimas į rinką, žemiau pateikiamos pagal organų sistemų klases. Dažnis apibrėžtas kaip dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Dažnis	Raltegraviro nepageidaujamos reakcijos (vartojant jį vieną arba kartu su kitu ARG)
Infekcijos ir infestacijos	nedažnas	lytinių organų pūslelinė, folikulitas, gastroenteritas, paprastoji pūslelinė, herpes viruso sukelta infekcija, juostinė pūslelinė, gripas, limfmazgių pūlinys, užkrečiamasis moliuskas, nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	nedažnas	odos papiloma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	nedažnas	anemija, geležies stokos mažakraujystė, limfmazgių skausmas, limfadenopatija, neutropenija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	nedažnas	imuniteto atsistatymo sindromas, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui, padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	dažnas	apetito sumažėjimas
	nedažnas	išsekimas, cukrinis diabetas, dislipidemija, hipercholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, apetito padidėjimas, polidipsija, kūno riebalų sutrikimas
Psichikos sutrikimai	dažnas	nenormalūs sapnai, nemiga, košmariški sapnai, nenormalus elgesys, depresija
	nedažnas	psichikos sutrikimai, mėginimas nusižudyti, nerimas, sumišimo būseną, depresinė nuotaika, didžioji depresija, vidurinioji nemiga, nuotaikos pakitimas, panikos ataka, miego sutrikimas, mintys apie savižudybę, savižudiškas elgesys (ypač pacientams, kurie sirgo psichikos liga)
Nervų sistemos sutrikimai	dažnas	galvos svaigimas, galvos skausmas, psichomotorinis hiperaktyvumas
	nedažnas	amnezija, riešo kanalo tunelinis sindromas, pažinimo sutrikimas, dėmesio sutrikimas, posturalinis galvos svaigimas, disgeuzija, hipersomnija, hipestezija, letargija, atminties sutrikimas, migrena, periferinė neuropatija, parastezija, mieguistumas, įtampos tipo galvos skausmas, drebulys, blogas miegas
Akių sutrikimai	nedažnas	regėjimo pablogėjimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	dažnas	galvos svaigimas
	nedažnas	spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	nedažnas	palpitacijos, sinusinė bradikardija, skilvelinės ekstrasistolės
Kraujagyslių sutrikimai	nedažnas	karščio pylimas, hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	nedažnas	disfonija, kraujavimas iš nosies, nosies užburkimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Raltegraviro nepageidaujamos reakcijos (vartojant jį vieną arba kartu su kitu ARG)
Virškinimo trakto sutrikimai	dažnas	pilvo pūtimas, pilvo skausmas, viduriavimas, meteorizmas, pykinimas, vėmimas, nevirškinimas
	nedažnas	gastritas, nemalonus pojūtis pilvo srityje, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo skausmingumas, nemalonus pojūtis išangės ir tiesiosios žarnos srityje, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, nemalonus pojūtis epigastriume, erozinis duodenitas, raugėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, dantenų uždegimas, liežuvio uždegimas, skausmingas rijimas, ūminis pankreatitas, pepsinė opa, kraujavimas iš tiesiosios žarnos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	nedažnas	hepatitas, kepenų steatozė, alkoholinis hepatitas, kepenų veiklos nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažnas	išbėrimas
	nedažnas	aknė, nuplikimas, akneiforminis dermatitas, sausa oda, eritema, veido išsekimas, per didelis prakaitavimas, lipoatrofija, įgyta lipodistrofija, lipohipertrofija, naktinis prakaitavimas, niežulys, išplitęs niežulys, makulinis bėrimas, makulopapulinis išbėrimas, niežtintis išbėrimas, odos pažeidimas, dilgėlinė, kseroderma, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, vaisto sukeltas išbėrimas kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. DRESS sindromas)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	nedažnas	sąnarių skausmas, sąnarių uždegimas, nugaros skausmas, pilvo šono skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, mialgija, kaklo skausmas, osteopenija, galūnių skausmas, tendinitas, rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	nedažnas	inkstų nepakankamumas, nefritas, inkstų akmenligė, nikturija, inkstų cistos, inkstų funkcijos sutrikimas, tubulointerstinis nefritas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	nedažnas	erekcijos sutrikimas, ginekomastija, menopauzės simptomai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažnas	silpnumas, nuovargis, karščiavimas
	nedažnas	nemalonus pojūtis krūtinės srityje, šaltkrėtis, veido edema, padaugėję riebalinio audinio, įtampos jautumas, negalavimas, darinys pažandėje, periferinė edema, skausmas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Raltegraviro nepageidaujamos reakcijos (vartojant jį vieną arba kartu su kitu ARG)
Tyrimai	dažnas	padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas, atipiniai limfocitai, padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs kasos amilazės aktyvumas kraujyje
	nedažnas	sumažėjęs absoliutus neutrofilų skaičius, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, sumažėjęs albumino kiekis kraujyje, padidėjęs kraujo amilazės aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo azoto kiekis kraujyje, padidėjęs kreatininfosfokinazės aktyvumas, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje nevalgius, gliukozė šlapime, padidėjęs didelio tankio lipoproteinų kiekis, padidėjęs tarptautinis normuotas santykis, padidėjęs mažo tankio lipoproteinų kiekis, sumažėjęs trombocitų skaičius, teigiamas eritrocitų šlapime tyrimas, padidėjusi juosmens apimtis, padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs leukocitų skaičius
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	nedažnas	atsitiktinis perdozavimas

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Anksčiau gydytiems ir dar negavusiems gydymo pacientams, kurie pradėjo vartoti raltegravirą kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais, buvo pastebėti vėžio atvejai. Specifinio vėžio tipai ir dažniai buvo tokie, kokių buvo galima tikėtis sunkių imunodeficitą turinčioje populiacijoje. Vėžio atsiradimo rizika šiuose tyrimuose buvo panaši grupėse, kuriose pacientai gavo raltegravirą, ir grupėse, kuriose pacientai gavo palyginamuosius preparatus.

Pacientams, gydytiems raltegraviru, buvo stebėti II-IV laipsnio kreatinkinazės laboratoriniai nukrypimai. Pastebėti miopatijos ir rabdomiolizės atvejai. Pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi nustatyta miopatija arba rabdomiolizė arba yra padidėjęs jų pavojus, pavyzdžiui, pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, žinomai galinčių sąlygoti minėtas būkles, raltegraviro reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Ypač pacientams, turintiems pripažintų rizikos veiksnių, sergantiems progresavusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gydomiems sudėtine antiretrovirusine terapija, buvo pastebėti kaulų nekrozės atvejai. Jų dažnis yra nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. skyrių 4.4).

Šios klinikinės nepageidaujamos reakcijos mažiausiai vieną kartą pasireiškė kaip sunkios: lyties organų pūslelinė, anemija, imuniteto atsistatymo sindromas, depresija, psichikos sutrikimas, bandymas nusižudyti, gastritas, hepatitas, inkstų veiklos nepakankamumas, atsitiktinis perdozavimas.

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo gydyti pacientai, išbėrimas, nepriklausomai nuo priežasties, buvo dažniau stebėtas pacientams, kuriems buvo taikomos raltegraviro su darunaviru schemas, lyginant su pacientais, vartojusiais raltegraviro be darunaviru ar darunaviru be raltegraviro.

Išbėrimas, kuris, tyrėjo manymu, buvo susijęs su vaistiniu preparatu, pasireiškė panašiu dažniu. Pagal ekspoziciją pakoreguotas išbėrimo dažnis (visos priežastys) buvo atitinkamai 10,9, 4,2 ir 3,8 per 100 pacientų metų (angl. *PYR*), o nuo vaisto priklausomas išbėrimo dažnis buvo atitinkamai 2,4, 1,1 ir 2,3 per 100 *PYR*. Klinikinių tyrimų metu stebėtas išbėrimas buvo lengvas arba vidutinio sunkumo, dėl jo nutraukti gydymo nereikėjo (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, užsikrėtę dar ir hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 79 pacientai, kartu infekuoti hepatitu B, 84 – kartu infekuoti hepatitu C ir 8 – kartu infekuoti hepatitais B ir C, kurie vartojo raltegravirą kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo ŽIV-1. Bendrasis raltegraviro saugumo pobūdis pacientams, kartu infekuotiems hepatito B ir (arba) C virusų, buvo panašus kaip jų neinfekuotiesiems, tačiau AST ir ALT aktyvumo nukrypimų nuo normos šiek tiek dažniau pasitaikė kartu hepatito B ir (arba) C virusų infekuotųjų pogrupyje.

Po 96 savaičių anksčiau gydytiems pacientams 2 ar didesnio laipsnio laboratoriniai nukrypimai, atspindintys AST, ALT ar bendrojo bilirubino rodmenų pablogėjimo laipsnį, lyginant su pradiniais duomenimis, pasireiškė atitinkamai 29 %, 34 % ir 13 % raltegravirugydytų koinfekuotų pacientų, lyginant su 11 %, 10 % ir 9 % nuo visų kitų raltegraviru gydytų pacientų. 240-ąją savaitę anksčiau negydytiems pacientams 2 ar didesnio laipsnio laboratoriniai nukrypimai, atspindintys AST, ALT ar bendrojo bilirubino rodmenų pablogėjimo laipsnį, lyginant su pradiniais duomenimis, pasireiškė atitinkamai 22 %, 44 % ir 17 % raltegraviru gydytų koinfekuotų pacientų, lyginant su 13 %, 13 % ir 5 % nuo visų kitų raltegraviru gydytų pacientų.

Vaikų populiacija

Nuo 2 iki 18 metų amžiaus vaikai ir paaugliai

Raltegraviras, skiriant jį kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, yra ištirtas klinikinio tyrimo IMPAACT P1066 metu su 126 ŽIV-1 užsikrėtusiais vaikais ir paaugliais nuo 2 iki 18 metų amžiaus, kuriems jau buvo taikytas antiretrovirusinis gydymas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Iš šių 126 pacientų 96 vartojo rekomenduojamą raltegraviro dozę.

Šiems 96 vaikams ir paaugliams nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis, tipas ir sunkumas iki 48-osios savaitės buvo panašūs į stebėtuosius suaugusiems pacientams.

Vienam pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio klinikinė nepageidaujama reakcija į vaistą: psichomotorinis hiperaktyvumas, nenormalus elgesys ir nemiga; vienam pacientui pasireiškė 2-ojo laipsnio sunki nepageidaujama reakcija į vaistą: alerginis išbėrimas.

Vienam pacientui pasireiškė su vaistu susiję laboratorinių tyrimų nukrypimai, kurie buvo vertinti kaip sunkūs: 4-ojo laipsnio AST ir 3-iojo laipsnio ALT.

Nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus kūdikiai ir maži vaikai

Be to, raltegraviras, skiriant jį kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, klinikinio tyrimo IMPAACT P1066 metu yra ištirtas su 26 ŽIV-1 užkrėstais kūdikiais ir mažais vaikais nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Šiems 26 kūdikiams ir mažiems vaikams nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis, tipas ir sunkumas iki 48-osios savaitės buvo panašūs į stebėtuosius suaugusiems pacientams.

Vienam pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio sunkus, su vaisto vartojimu susijęs, alerginis išbėrimas, dėl kurio gydymą reikėjo nutraukti.

ŽIV-1 paveikti naujagimiai

Įtraukimo į IMPAACT P1110 tyrimą (žr. 5.2 skyrių) kriterijus atitiko kūdikiai, buvę bent 37 savaičių gestacinio amžiaus ir svėrę bent 2 kg. 16 naujagimių pavartojo 2 ISENTRESS dozes per pirmąsias 2 gyvenimo savaites, 26 naujagimiai vartojo šį vaistinį preparatą 6 savaites kasdien, visi stebėti 24 savaites. Su vaistiniu preparatu susijusių klinikinių nepageidaujamų reiškinių nebuvo, bet užfiksuoti

3 su juo susiję laboratoriniai nepageidaujami reiškiniai: viena trumpalaikė 4 laipsnio neutropenija tiriamajam taikius motinos infekcijos perdavimo vaikui profilaktiką su zidovudinu (angl. *prevention of mother to child transmission*, PMTCT), ir du bilirubino koncentracijos padidėjimo atvejai (po vieną 1 ir 2 laipsnio), kurie laikyti nesunkiais ir nereikalavo specialaus gydymo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie gydymą perdozavus raltegraviro nėra.

Perdozavus tikslinga taikyti standartines palaikomojo gydymo priemones, pvz., pašalinti nesirezorbavusį vaistinį preparatą iš virškinimo trakto, taikyti klinikinį stebėjimą (įskaitant elektrokardiogramos užrašymą) ir, jei reikia, pradėti palaikomąjį gydymą. Reikia prisiminti, kad klinikiniam vartojimui raltegraviras tiekiamas kalio druskos pavidalu. Kiek raltegraviro galėtų būti pašalinama dializės būdu, nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai, integrazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AJ01.

Veikimo mechanizmas

Raltegraviras yra integrazės gijos pernešimo inhibitorius, aktyvus prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV-1). Raltegraviras slopina integrazės, ŽIV viruso užkoduoto baltymo, katalizinį aktyvumą, kuris būtinas viruso replikacijai. Integrazės slopinimas apsaugo nuo ŽIV genomo kovalentinio įsiskverbimo (integracijos) į ląstelės taikinio genomą. Neintegruoti ŽIV genomai negali tiesiogiai gaminti naujų užkrečiamų viruso dalelių, taigi, integracijos slopinimas apsaugo nuo virusų dauginimosi.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Raltegraviras, kai jo koncentracija 31 ± 20 nmol, 95 % slopino (IC_{95}) ŽIV-1 replikaciją (susijusį su negydyta ir virusu infekuota kultūra) žmogaus T limfocitinių ląstelių kultūrose, infekuotose ląstelių linijai pritaikytu ŽIV-1 variantu H9IIIB. Be to, raltegraviras slopino virusų replikaciją mitogenu aktyvuotose žmogaus periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių kultūrose, infekuotose skirtingais, svarbiausiais klinikiniais ŽIV-1 izoliatais, tarp kurių buvo izoliatų iš 5 ne-B potipių ir atsparių atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams ir proteazių inhibitoriams izoliatų. Vienkartinio ciklo infekcijos tyrime raltegraviras slopino 23 ŽIV izoliatų, atstovaujančių 5 ne-B potipius ir 5 cirkuliuojančias rekombinacines formas, infekciją, IC_{50} dydžiui svyruojant nuo 5 iki 12 nmol.

Atsparumas

Dauguma virusų izoliatų, gautų iš pacientų, kuriems raltegraviras sukėlė nepakankamą virusologinį slopinimą, dėl atsiradusių dviejų ar daugiau integrazės mutacijų buvo labai atsparūs raltegravirui. Dauguma virusų turėjo žymines mutacijas 155-os aminorūgšties vietoje (N155 pakeista į H), 148-os aminorūgšties vietoje (Q148 pakeista į H, K ar R) arba 143-os aminorūgšties vietoje (Y143 pakeista į H, C ar R), kartu su viena ar keliomis papildomomis integrazės mutacijomis (pvz., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Žyminės mutacijos sumažindavo virusų jautrumą raltegravirui. Kitos papildomos mutacijos sąlygojo tolesnį jautrumo raltegravirui mažėjimą.

Faktoriai, kurie sumažindavo atsparumo išsivystymo tikimybę, buvo mažesnis pradinis virusinis krūvis ir kitų aktyvių antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimas. Atsparumą raltegravirui suteikiančios mutacijos įprastai suteikia atsparumą dar ir integrazės gijos pernešimo inhibitoriui elvitegravirui. 143-osios aminorūgšties vietoje esančios mutacijos suteikia didesnę atsparumą raltegravirui, nei elvitegravirui, o E92Q mutacija suteikia didesnę atsparumą elvitegravirui, nei raltegravirui. 148-osios aminorūgšties vietoje mutaciją, kartu su viena ar daugiau kitų atsparumo raltegravirui mutacijų, turintys virusai taip pat gali būti kliniškai reikšmingai atsparūs dolutegravirui.

Klinikinė patirtis

Raltegraviro veiksmingumo įrodymai yra paremti dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų (BENCHMRK 1 ir BENCHMRK 2, protokolai 018 ir 019), kuriuose dalyvavo jau gavę antiretrovirusinį gydymą ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, 96 savaitių duomenų analize ir atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, aktyviu vaistu kontroliuoto klinikinio tyrimo (STARTMRK, protokolas 021), kuriame dalyvavo dar negavę antiretrovirusinio gydymo ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, 240 savaitių duomenų analize.

Veiksmingumas

Anksčiau gydyti suaugę pacientai

BENCHMRK 1 ir BENCHMRK 2 (daugiacentriai, atsitiktinių imčių, dvigubai akli, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai) vertino raltegraviro po 400 mg du kartus per parą dozės derinį su optimizuota fonine terapija (OBT), lyginant su placebo su optimizuota fonine terapija, saugumą ir antiretrovirusinį aktyvumą ŽIV infekuotiems 16 metų ar vyresniems pacientams, kuriems dokumentais patvirtintas rezistentiškumas mažiausiai 1 vaistiniam preparatui iš kiekvienos iš 3 antiretrovirusinių vaistinių preparatų klasių (NATI, NNATI, PI). Prieš randomizaciją tyrėjas parinkdavo optimizuotą foninę terapiją remdamasis paciento ankstesnio gydymo istorija bei pradiniu genotipiniu ir fenotipiniu viruso rezistentiškumo tyrimu.

Pacientų demografiniai (lytis, amžius ir rasė) ir pradiniai požymiai buvo panašūs tarp grupių, gaunančių raltegraviro po 400 mg du kartus per parą ir placebo. Pacientų ankstesnio gydymo medianos buvo 12 antiretrovirusinių vaistinių preparatų ir 10 metų. Optimizuotos foninės terapijos metu buvo skirti medianiniai 4 antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai.

48 ir 96 savaitių rezultatų analizė

2 lentelėje pateiktos ilgalaikės baigtys (48-ąją ir 96-ąją savaitę) pacientams, vartojusiems rekomenduojamą raltegraviro 400 mg du kartus per parą dozę jungtiniame BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 tyrime.

2 lentelė
Veiksmingumo 48-ąją ir 96-ąją savaitę rezultatai

Jungtinis BENCHMRK 1 ir 2 tyrimas	48 savaitės		96 savaitės	
	Raltegraviras po 400 mg du kartus per parą + OBT (N = 462)	Placebas + OBT (N = 237)	Raltegraviras po 400 mg du kartus per parą + OBT (N = 462)	Placebas + OBT (N = 237)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml (95 % PI)				
procentinė dalis				
Visi pacientai [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopijų/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4 ląstelių skaičius ≤ 50 ląstelių/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50, bet	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Jautrumo balas (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 ir daugiau	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml (95 % PI)				
procentinė dalis				
Visi pacientai [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopijų/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4 ląstelių skaičius ≤ 50 ląstelių/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50, bet	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Jautrumo balas (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 ir daugiau	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Vidutinis CD4 ląstelių pokytis (95 % PI), ląstelių/mm³				
Visi pacientai [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopijų/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4 ląstelių skaičius	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
≤ 50 ląstelių/mm ³				
> 50, bet	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Jautrumo balas (GSS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)

Jungtinis BENCHMRK 1 ir 2 tyrimas		48 savaitės		96 savaitės	
Parametrai		Raltegraviras po 400 mg du kartus per parą + OBT (N = 462)	Placebas + OBT (N = 237)	Raltegraviras po 400 mg du kartus per parą + OBT (N = 462)	Placebas + OBT (N = 237)
	1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
	2 ir daugiau	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Nebaigusieji tyrimo yra priskirti nepakankamo gydymo grupei: pacientai, kurie gydymą nutraukė per anksti, po to prilyginti nepakankamo atsako pacientams. Pateikta reagavusių į gydymą pacientų procentinė dalis ir susijęs 95 % pasikliautinis intervalas (PI).

‡ Analizei pagal prognostinius veiksnius atlikti virusologinis nepakankamumas buvo perkeltas procentinei daliai < 400 ar 50 kopijų/ml. Skaičiuojant vidutinį CD4 pokytį, virusologiniams nepakankamumams buvo perkelti pradiniai duomenys.

§ Genotipinio jautrumo balas (angl. *The Genotypic Sensitivity Score, GSS*) apibrėžiamas kaip bendrasis optimizuotos foninės terapijos metu skirtų geriamųjų antiretrovirusinių vaistinių preparatų skaičius, kuriam iš paciento gauti viruso izoliatai buvo genotipiškai jautrūs, remiantis genotipinio atsparumo tyrimu. Enfuvirtidu dar negydytų pacientų gydymas optimizuota fonine terapija, kurios sudėtyje buvo enfuvirtidas, buvo skaičiuotas kaip vienas aktyvus optimizuotos foninės terapijos vaistinis preparatas. Panašiai ir darunaviru skyrimas optimizuotos foninės terapijos metu darunaviru dar negydytiems pacientams buvo skaičiuotas kaip vienas aktyvus optimizuotos foninės terapijos vaistinis preparatas.

Raltegraviro ŽIV RNR < 50 kopijų/ml virusologinis atsakas (taikant požūrį, kad nebaigusieji tyrimo = nepakankamam gydymui) gautas 61,7 % pacientų 16-ąją savaitę, 62,1 % pacientų 48-ąją savaitę ir 57,0 % pacientų 96-ąją savaitę. Kai kuriems pacientams pasireiškė viruso atkrytis tarp 16 ir 96 savaičių. Su nepakankamu atsaku susiję veiksniai yra didelis pradinis virusų kiekis ir optimizuota foninė terapija, kurios sudėtyje nebuvo nors vieno veiksmingo preparato.

Perėjimas prie raltegraviro

SWITCHMRK 1 ir 2 (protokolai 032 ir 033) tyrimuose buvo įvertintas ŽIV infekuotų pacientų, gaunančių slopinantį (atrankos metu ŽIV RNR < 50 kopijų/ml; stabili schema > 3 mėnesius) 200 mg lopinaviro ir po 2 tabletes po 50 mg du kartus per parą ritonaviro bei mažiausiai 2 nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių gydymą, ir atsitiktinai jie buvo paimti santykiu 1:1 tęsti lopinaviro ir po 2 tabletes du kartus per parą ritonaviro schemą (n = 174 ir n = 178, atitinkamai) arba lopinaviras ir ritonaviras buvo pakeisti raltegraviru po 400 mg du kartus per parą (n = 174 ir n = 176, atitinkamai). Pacientai, kuriems yra buvęs virusologinis nepakankamumas, nebuvo atmesti, ir anksčiau buvusio antiretrovirusinio gydymo kiekis nebuvo ribojamas.

Šie tyrimai buvo nutraukti po pirminės veiksmingumo analizės 24-ąją savaitę, kadangi neparodė raltegraviro ne mažesnio veiksmingumo lyginant su lopinaviru ir ritonaviru. Abiejuose tyrimuose 24-ąją savaitę ŽIV RNR slopinamas iki mažiau negu 50 kopijų/ml laikėsi 84,4 % raltegraviro grupėje lyginant su 90,6 % lopinaviro ir ritonaviro grupėje (nebaigusieji = nepakankamumas). Dėl poreikio skirti raltegravirą su dviem kitais veikliais preparatais žiūrėkite 4.4 skyrių.

Anksčiau negydyti suaugę pacientai

Klinikiniame tyrime STARTMRK (daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, aktyviu preparatu kontroliuotame) buvo vertintas raltegraviro po 400 mg du kartus per parą saugumas ir antiretrovirusinis aktyvumas, lyginant su 600 mg efavirenzo prieš miegą kartu su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu, gydant anksčiau negydytus ŽIV infekuotus pacientus, kuriems ŽIV RNR > 5 000 kopijų/ml. Atsitiktinės imtys buvo suskirstytos atrenkant pagal ŽIV RNR kiekį (≤ 50 000 kopijų/ml; ir > 50 000 kopijų/ml) ir pagal hepatito B ar C būklę (teigiama ar neigiama).

Pacientų demografiniai (lytis, amžius ir rasė) ir pradiniai požymiai buvo panašūs tarp grupių, gavusių raltegraviro po 400 mg du kartus per parą ir efavirenzo 600 mg prieš miegą.

48-osios ir 240-osios savaičių rezultatų analizė

Atsižvelgiant į pirminį veiksmingumo tyrimo tikslą, pacientų, 48-ąją savaitę pasiekusių ŽIV RNR < 50 kopijų/ml dalis buvo 241 iš 280 (86,1 %) raltegraviro vartojusiųjų grupėje ir 230 iš 281 (81,9 %) efavirenzo grupėje. Gydymo skirtumas (raltegraviras – efavirenzas) buvo 4,2 %, su juo susijęs 95 % PI (-1,9; 10,3), įrodantis, kad raltegraviras yra ne mažiau veiksmingas negu efavirenzas (ne mažesnio veiksmingumo p < 0,001). 240-ąją savaitę gydymo skirtumas (raltegraviras –

efavirenzas) buvo 9,5 %, su juo susijęs 95 % PI (1,7; 17,3). 48-osios ir 240-osios savaitės baigtys pacientams, vartojusiems rekomenduojamą raltegraviro 400 mg du kartus per parą dozę STARTMRK tyrime yra išdėstytos 3-ioje lentelėje.

3 lentelė Veiksmingumo 48-ąją ir 240-ąją savaitę rezultatai

STARTMRK tyrimas	48-oji savaitė		240-oji savaitė	
Parametrai	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą (N = 281)	600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282)	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą (N = 281)	600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282)
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml (95 % PI) procentinė dalis				
Visi pacientai [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
> 100 000 kopijų/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
≤ 100 000 kopijų/ml				
CD4 ląstelių skaičius	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
≤ 50 ląstelių/mm ³				
> 50 ir	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viruso potipis <i>Clade B</i>	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ne <i>Clade B</i>	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Vidutinis CD4 ląstelių pokytis (95 % PI), ląstelių/mm³				
Visi pacientai [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
> 100 000 kopijų/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
≤ 100 000 kopijų/ml				
CD4 ląstelių skaičius	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
≤ 50 ląstelių/mm ³				
> 50 ir	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viruso potipis <i>Clade B</i>	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ne <i>Clade B</i>	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Nebaigusieji tyrimo yra priskirti nepakankamo gydymo grupei: pacientai, kurie gydymą nutraukė per anksti, po to prilyginti nepakankamo atsako pacientams. Pateikta reagavusių į gydymą pacientų procentinė dalis ir susijęs 95 % pasikliautinis intervalas (PI).

[‡] Analizei pagal prognostinius veiksnus atlikti virusologinis nepakankamumas buvo perkeltas procentinei daliai < 50 ar 400 kopijų/ml.

Skaičiuojant vidutinį CD4 pokytį, virusologiniams nepakankamumams buvo perkelti pradiniai duomenys.

Pastabos: Analizė paremta visais turimais duomenimis.

Raltegraviras ir efavirenzas buvo skiriami su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu.

Vaikų populiacija

Nuo 2 iki 18 metų amžiaus vaikai ir paaugliai

IMPACT P1066 yra I/II fazės atviras, daugiacentris klinikinis tyrimas, skirtas vertinti raltegraviro farmakokinetikos pobūdį, saugumą, toleravimą ir veiksmingumą ŽIV infekuotiems vaikams. Į šį tyrimą buvo įtraukti 126 jau gydyti vaikai ir paaugliai nuo 2 iki 18 metų amžiaus. Pacientai buvo stratifikuoti pagal amžių, pirmiau įtraukiant paauglius, o tada iš eilės vis jaunesnius vaikus. Pacientai vartojo arba 400 mg tabletes (nuo 6 iki 18 metų amžiaus), arba kramtomąsias tabletes (nuo 2 iki mažiau kaip 12 metų amžiaus). Raltegraviras buvo skiriamas kartu su optimizuota fonine terapija.

Pradinis dozės nustatymo etapas buvo intensyvus farmakokinetikos vertinimas. Dozės parinkimas buvo paremtas tuo, kad raltegraviro ekspozicija plazmoje ir mažiausia jo koncentracija prieš skiriant sekančią dozę būtų panašios į stebėtas suaugusiųjų organizme, bei priimtiniu trumpalaikiu saugumu. Parinkus dozę papildomi pacientai į tyrimą buvo įtraukti ilgalaikio saugumo, toleravimo ir veiksmingumo vertinimui. Iš šių 126 pacientų 96 vartojo rekomenduojamą raltegraviro dozę (žr. 4.2 skyrių).

4 lentelė

Prieš pradedant tyrimą buvusios charakteristikos ir veiksmingumo baigtys 24-ąją ir 48-ąją tyrimo IMPACT P1066 savaitėmis (nuo 2 iki 18 metų amžiaus vaikai)

Parametrai	Galutinės dozės populiacija	
	N = 96	
Demografiniai		
Amžiaus (metais) mediana [ribos]	13 [2-18]	
Vyrai	49 %	
Rasė		
Europidai	34 %	
Juodaodžiai	59 %	
Prieš pradedant tyrimą buvusios charakteristikos		
ŽIV-1 RNR kiekio plazmoje (log ₁₀ kopijų/ml) vidurkis [ribos]	4,3 [2,7-6]	
CD4 ląstelių skaičiaus (ląstelių/mm ³) mediana [ribos]	481 [0-2 361]	
CD4 procentinės dalies mediana [ribos]	23,3 % [0-44]	
ŽIV-1 RNR > 100 000 kopijų/ml	8 %	
CDC ŽIV kategorija B ar C	59 %	
Prieš tyrimą taikytas ARG pagal klases		
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)	78 %	
Proteazių inhibitoriai (PI)	83 %	
	24-oji savaitė	48-oji savaitė
Atsakas		
Pasiektas ≥ 1 log ₁₀ ŽIV RNR sumažėjimas nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ar < 400 kopijų/ml	72 %	79 %
Pasiektas ŽIV RNR kiekis < 50 kopijų/ml	54 %	57 %
Vidutinis CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimas (%) nuo buvusio prieš pradedant tyrimą	119 ląstelių/mm ³ (3,8 %)	156 ląstelės/mm ³ (4,6 %)

Nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus kūdikiai ir maži vaikai

Be to, į klinikinį tyrimą IMPACT P1066 buvo įtraukti nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus ŽIV užkrėsti kūdikiai ir maži vaikai, kuriems antiretrovirusinė terapija jau buvo taikyta kaip ŽIV perdavimo iš motinos vaikui profilaktika ir (arba) sudėtinė antiretrovirusinė terapija ŽIV infekcijos gydymui. Raltegraviras buvo skiriamas granulių geriamajai suspensijai farmacine forma, nepriklausomai nuo valgio, kartu su optimizuota fonine terapija, kurią dviems trečdaliams pacientų sudarė lopinaviras ir ritonaviras.

5 lentelė

Prieš pradedant tyrimą buvusios charakteristikos ir veiksmingumo baigtys 24-ąją ir 48-ąją tyrimo IMPAACT P1066 savaitėmis (nuo 4 savaitių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus vaikų)

Parametrai	N = 26	
Demografiniai		
Amžius (savaitėmis) mediana [ribos]	28 [4-100]	
Vyriška lytis	65 %	
Rasė		
Europidai	8 %	
Juodaodžiai	85 %	
Prieš pradedant tyrimą buvusios charakteristikos		
ŽIV-1 RNR kiekio plazmoje (log ₁₀ kopijų/ml) vidurkis [ribos]	5,7 [3,1 - 7]	
CD4 ląstelių skaičiaus (ląstelių/mm ³) mediana [ribos]	1400 [131 - 3648]	
CD4 procentinės dalies mediana [ribos]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
ŽIV-1 RNR > 100 000 kopijų/ml	69 %	
CDC ŽIV kategorija B ar C	23 %	
Prieš tyrimą taikytas ARG pagal klases		
NNATI	73 %	
NATI	46 %	
PI	19 %	
	24-oji savaitė	48-oji savaitė
Atsakas		
Pasiektas ≥ 1 log ₁₀ ŽIV RNR sumažėjimas nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ar < 400 kopijų/ml	91 %	85 %
Pasiektas ŽIV RNR kiekis < 50 kopijų/ml	43 %	53 %
Vidutinis CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimas (%) nuo buvusio prieš pradedant tyrimą	500 ląstelių/mm ³ (7,5 %)	492 ląstelės/mm ³ (7,8 %)
	24-oji savaitė	48-oji savaitė
Virusologinė nesėkmė		
Nereagavo į gydymą	0	0
Patyrė atkrytį	0	4
Skaičius, kuriems nustatytas genotipas*	0	2

*Vienam pacientui buvo nustatyta mutacija 155-ojoje padėtyje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Nevalgusiems sveikiems savanoriams išgėrus vienkartinę raltegraviro dozę, nustatyta, kad raltegraviras absorbuojamas greitai, jo $t_{\max}$ yra maždaug 3 valandos po dozės, išgertos nevalgus. Raltegraviro AUC ir $C_{\max}$ dozės ribose nuo 100 mg iki 1 600 mg didėja proporcingai dozei. Raltegraviro $C_{12 \text{ val}}$ dozės ribose nuo 100 mg iki 800 mg didėja proporcingai dozei, o dozės ribose nuo 100 mg iki 1 600 mg didėja šiek tiek lėčiau negu didėtų proporcingai dozei. Dozės proporcingumas pacientų organizme nebuvo tirtas.

Dozuojant du kartus per parą, farmakokinetinė pusiausvyra pasiekama greitai, maždaug per pirmąsias 2 paras. Sprendžiant pagal AUC ir $C_{\max}$, raltegraviras beveik nesikaupia, o $C_{12 \text{ val}}$ įrodo, kad šiek tiek kaupiasi. Absoliutusias biologinis raltegraviro prieinamumas nenustatytas.

Raltegraviras gali būti vartojamas valgio metu arba nevalgus. Pagrindinių saugumo ir veiksmingumo tyrimų su ŽIV užsikrėtusiais pacientais metu raltegraviras buvo skiriamas neatsižvelgiant į maistą. Kartotinių raltegraviro dozių skyrimas po vidutiniškai riebaus maisto kliniškai reikšmingu laipsniu raltegraviro AUC nepaveikė, o tik padidino 13 %, lyginant su AUC nevalgus. Raltegraviro $C_{12 \text{ val}}$ buvo 66 % didesnė, o $C_{\max}$ buvo 5 % didesnė skiriant vidutiniškai riebiai pavalgus, negu nevalgus. Raltegravirą vartojus po labai riebaus maisto, AUC ir $C_{\max}$ padidėjo maždaug 2 kartus, $C_{12 \text{ val}}$ padidėjo

4,1 karto. Raltegravirą vartojus po neriebaus maisto, AUC ir $C_{\max}$ sumažėjo atitinkamai 46 % ir 52 %, $C_{12 \text{ val}}$ iš esmės nepakito. Pasirodė, kad maistas didina farmakokinetikos kintamumą, lyginant su farmakokinetika nevalgius.

Apibendrinant, buvo stebėtas didelis raltegraviro farmakokinetikos kintamumas. BENCHMRK 1 ir 2 metu stebėtos $C_{12 \text{ val}}$ kintamumo tarp tiriamųjų variacijos koeficientas (VK) buvo 212 %, o vieno tiriamojo VK buvo 122 %. Kintamumo priežastimis gali būti vartojimo kartu su maistu ir kitais vaistiniais preparatais skirtumai.

Pasiskirstymas

Maždaug 83 % raltegraviro susijungia su žmogaus plazmos baltymais, kai jo koncentracija nuo 2 iki 10 mikromolių.

Raltegraviras lengvai prasiskverbia per žiurkių placentą, bet į smegenis pastebimas kiekis nepatenka.

Dviejų klinikinių tyrimų su ŽIV-1 infekuotais pacientais, vartojusiais po 400 mg raltegraviro du kartus per parą, metu raltegraviras būdavo lengvai aptinkamas smegenų skystyje. Pirmojo tyrimo ($n = 18$) metu koncentracijos smegenų skystyje mediana buvo 5,8 % (svyravo nuo 1 iki 53,5 %) atitinkamos koncentracijos plazmoje. Antrojo tyrimo ($n = 16$) metu, koncentracijos smegenų skystyje mediana buvo 3 % (svyravo nuo 1 iki 61 %) atitinkamos koncentracijos plazmoje. Šios medianų proporcijos yra maždaug nuo 3 iki 6 kartų mažesnės už laisvojo raltegraviro frakciją plazmoje.

Biotransformacija ir šalinimas

Raltegraviro tariamas galutinis pusinio gyvavimo laikas yra maždaug 9 valandos, skaičiuojant pagal daugumą AUC pusinio laiko alfa fazė trumpesnė (maždaug viena valanda). Išgėrus radioaktyviai žymėto raltegraviro dozę, maždaug 51 % dozės pašalinamas su išmatomis, o 32 % – su šlapimu. Išmatose randamas tik raltegraviras, kurio didžioji dalis tikriausiai susidaro hidrolizuojantis raltegraviro gliukuronidams, kurie sekretuojami į tulžį, kaip nustatyta ikiklinikiniuose tyrimuose. Šlapime aptikti du komponentai, vadinami raltegraviru ir raltegraviro gliukuronidu. Jie sudaro atitinkamai maždaug 9 % ir 23 % dozės. Daugiausiai cirkuliavo raltegraviro. Jis sudarė apie 70 % bendrojo radioaktyvumo. Likęs radioaktyvumas plazmoje buvo priskaičiuotas raltegraviro gliukuronidui. Tyrimai, naudojant izoformai selektyvius cheminius inhibitorius ir cDNR skirtas UDP-gliukuronoziltransferazes (UGT), parodė, kad UGT1A1 yra pagrindinis fermentas, atsakingas už raltegraviro gliukuronido susidarymą. Tokiu būdu šie duomenys rodo, kad pagrindinis raltegraviro klirenso žmogaus organizme mechanizmas yra su UGT1A1 susijusi gliukuronidacija.

UGT1A1 polimorfizmas

Palyginus 30 tiriamųjų, turinčių *28/*28 genotipą, su 27 tiriamaisiais, turinčiais įprastą genotipą, AUC geometrinių vidurkių santykis (90 % PI) buvo 1,41 (0,96; 2,09), o $C_{12 \text{ val}}$ geometrinių vidurkių santykis buvo 1,91 (1,43; 2,55). Pacientams, kuriems dėl genetinio polimorfizmo UGT1A1 aktyvumas yra sumažėjęs, dozės koreguoti, manoma, nereikia.

Ypatingos pacientų grupės

Vaikų populiacija

Remiantis farmacinių formų palyginamuoju tyrimu su sveikais suaugusiais savanoriais, vartojamų per burną kramtomųjų tablečių bei granulių geriamajai suspensijai biologinis prieinamumas yra didesnis, nei 400 mg tablečių. Šio tyrimo metu kramtomųjų tablečių vartojimas kartu su labai riebiu maistu sąlygojo vidutiniškai 6 % mažesnę AUC, 62 % mažesnę $C_{\max}$ ir 188 % didesnę $C_{12 \text{ val}}$, lyginant su vartojimu nevalgius. Kramtomųjų tablečių vartojimas kartu su labai riebiu maistu raltegraviro farmakokinetikos kliniškai reikšmingu laipsniu nepaveikia, taigi, kramtomosios tabletės gali būti vartojamos nepriklausomai nuo valgio. Maisto įtaka farmacinei formai granulės geriamajai suspensijai nebuvo tirta.

6 lentelėje yra išdėstyti farmakokinetikos parametrai pagal kūno masę vartojant 400 mg tabletes, kramtomąsias tabletes bei granules geriamajai suspensijai.

6 lentelė

Raltegraviro farmakokinetikos parametrai IMPAACT P1066 tyrime pavartojus 4.2 skyriuje nurodytas dozes (išskyrus naujagimius)

Kūno masė	Farmacinė forma	Dozė	N*	Geometrinis vidurkis (%CV†) AUC _{0-12val.} (mkM●val)	Geometrinis vidurkis (%CV†) C _{12val.} (nM)
≥25 kg	Plėvele dengta tabletė	po 400 mg du kartus per parą	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥25 kg	Kramtomoji tabletė	Dozavimas pagal kūno masę; žiūrėkite kramtomųjų tablečių dozavimo lenteles	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
nuo 11 iki mažiau kaip 25 kg	Kramtomoji tabletė	Dozavimas pagal kūno masę; žiūrėkite kramtomųjų tablečių dozavimo lenteles	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
nuo 3 iki mažiau kaip 20 kg	Geriamoji suspensija	Dozavimas pagal kūno masę; žiūrėkite granulių geriamajai suspensijai dozavimo lenteles	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)
*Pacientų, kuriems vartojant galutinę rekomenduojamąją dozę buvo nustatyti intensyvios farmakokinetikos (FK) rezultatai, skaičius. †Geometrinis variacijos koeficientas.					

Senyvi pacientai

Amžius tirtose ribose (nuo 19 iki 84 metų, keli buvo vyresni kaip 65 metų) neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos raltegraviro farmakokinetikai sveikų tiriamųjų ir ŽIV-1 infekuotų pacientų organizmuose.

Lytis, rasė ir KMI

Dėl lyties, rasės ar kūno masės indekso (KMI) kliniškai svarbių farmakokinetikos suaugusių pacientų organizme skirtumų nebuvo.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nepakitusio vaistinio preparato inkstų klirensas nėra svarbus šalinimo kelias. Tarp suaugusių pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas, ir sveikų savanorių kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų nebuvo (žr. 4.2 skyrių). Kadangi nežinoma, kiek raltegraviro gali būti pašalinta dializės metu, šį vaistinį preparatą reikia vengti vartoti prieš dializės procedūrą.

Sutrikusi kepenų funkcija

Raltegraviras daugiausia šalinamas gliukuronidacijos kepenyse būdu. Tarp suaugusių pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumas, ir sveikų savanorių kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų nebuvo. Sunkaus kepenų nepakankamumo poveikis raltegraviro farmakokinetikai netirtas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai raltegraviro toksinio poveikio tyrimai, įskaitant įprastinius saugumo farmakologijos, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio vystymuisi ir brendimui, buvo atlikti su pelėmis, žiurkėmis, šunimis ir triušiais. Poveikiai esant ekspozicijai, kuri pakankamai viršijo klinikinę ekspoziciją, specifinio pavojaus žmogui neparodė.

Mutageniškumas

Mutageniškumo ar genotoksiškumo įrodymų *in vitro* nepastebėta tiriant mikrobinės mutagenezės (Ames) testu, *in vitro* DNR irimo šarminės eliacijos tyrimu bei *in vitro* ir *in vivo* chromosomų aberacijos tyrimuose.

Kancerogeniškumas

Raltegraviro kancerogeniškumo tyrimas su pelėmis neparodė jokios kancerogeniškumo galimybės. Davus didžiausias dozes, 400 mg/kg per parą patelėms ir 250 mg/kg per parą patinėliams, sisteminė ekspozicija buvo panaši kaip ir paskyrus klinikinę 400 mg dozę du kartus per parą. Žiurkių patelėms nosies ir (arba) nosiaryklės navikai (žvyninių ląstelių karcinoma) buvo nustatyti davus 300 ir 600 mg/kg per parą ir patinėliams – 300 mg/kg per parą. Ši neoplazija galėjo atsirasti dėl vietinio vaisto atsidėjimo ir (arba) aspiracijos ant nosies ir (arba) nosiaryklės gleivinės vaistą įvedant pro skrandžio zondą ir po to sekančio lėtinio dirginimo ir uždegimo; jos reikšmė numatomam klinikiniam vartojimui turėtų būti nedidelė. Nepageidaujamo poveikio nesukeliančios dozės vartojimo metu sisteminė ekspozicija buvo panaši į tą, kuri buvo vartojant 400 mg klinikinę dozę du kartus per parą. Standartiniai genotoksiškumo tyrimai įvertinti mutageniškumą ir klastogeniškumą buvo neigiami.

Toksinis poveikis vystymuisi

Toksinio poveikio vystymuisi tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais raltegraviras nebuvo teratogeniškas. Šiek tiek padidėjo pridėtinių šonkaulių (tai yra normalaus vystymosi proceso variantas) dažnis žiurkių patelių vaisiams, kai raltegraviro ekspozicija patelėms buvo maždaug 4,4 karto didesnė nei susidaranti žmogui vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę (ŽRD), vertinant pagal AUC₀₋₂₄ val. Paveikus 3,4 karto didesnę ekspoziciją negu žmogui vartojant ŽRD, poveikio vystymuisi nepastebėta. Panašių radinių triušiams nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

- mikrokristalinė celiuliozė
- laktozės monohidratas
- dvibazis bevandenis kalcio fosfatas
- hipromeliozė 2208
- poloksameras 407
- natrio stearilfumaratas
- magnio stearatas

Tabletės plėvelė

- polivinilo alkoholis
- titano dioksidas
- polietilenglikolis 3350
- talkas
- raudonasis geležies oksidas
- juodasis geležies oksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą su sausikliu, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, sandarikliu ir silikagelio sausikliu.

Būna dviejų dydžių pakuotės: 1 buteliukas, kuriame yra 60 tablečių, ir dauginė pakuotė, kurioje yra 180 (3 buteliukai po 60) tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. gruodžio 20 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. gegužės 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 600 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 600 mg tabletėje yra 5,72 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Geltona, ovali, 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm dydžio tabletė, kurios viena pusė pažymėta MSD įmonės logotipu ir „242“, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ISENTRESS 600 mg plėvele dengtos tabletės kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais skiriamos žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijai gydyti suaugusiems ir vaikams, sveriantiems bent 40 kg (žr. 4.2, 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

ISENTRESS reikia skirti kartu su kitu aktyviu antiretrovirusiniu gydymu (ARG) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Suaugusieji ir vaikų populiacija

Suaugusiems ir ≥ 40 kg sveriantiems vaikams, kurie anksčiau nebuvo gydyti, arba kurie turi virusologinį slopinimą po pradinio gydymo 400 mg ISENTRESS 2 kartus per parą, rekomenduojama dozė yra 1200 mg (2 tabletės po 600 mg) 1 kartą per parą.

Kitos farmacinės formos ir stiprumai:

Be to, gaminamos ISENTRESS 400 mg tabletės, skirtos vartoti 2 kartus per parą ŽIV infekuotiems suaugusiems ir ≥ 25 kg sveriantiems vaikams bei paaugliams. Vartoti 1200 mg 1 kartą per parą dozės 400 mg tabletėmis negalima (žr. 400 mg tablečių preparato charakteristikų santrauką).

Be to, ISENTRESS tiekiamas kramtomųjų tablečių ir granulių geriamajai suspensijai farmacinėmis formomis. Daugiau informacijos apie dozavimą rasite kramtomųjų tablečių ir granulių geriamajai suspensijai PCS.

Raltegraviro saugumas ir veiksmingumas neišnešiotiems (< 37 savaičių gestacinio amžiaus) ir gimusiems mažo ($< 2\,000$ g) svorio naujagimiams neištirti. Šiai populiacijai duomenų nėra ir dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Didžiausia kramtomųjų tablečių dozė yra po 300 mg 2 kartus per parą. Šio vaistinio preparato farmacinių formų farmakokinetinės savybės yra skirtingos, todėl 400 mg ir 600 mg tablečių negalima keisti nei kramtomosiomis tabletėmis, nei granulėmis geriamajai suspensijai (žr. 5.2 skyrių). Su ŽIV užsikrėtusiais suaugusiaisiais ir paaugliais (nuo 12 iki 18 metų amžiaus) kramtomosios tabletės ir granulės geriamajai suspensijai nebuvo tirtos.

Senyvi pacientai

Apie raltegraviro skyrimą senyviems pacientams informacijos yra nedaug (žr. 5.2 skyrių). Dėl to šiems pacientams ISENTRESS skirti reikia atsargiai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumas, dozės koreguoti nereikia. Raltegraviro saugumas ir veiksmingumas netirtas pacientams, kuriems buvo sunkūs kepenų sutrikimai, todėl pacientams, kurių kepenų funkcija labai pablogėjusi, ISENTRESS reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

ISENTRESS 600 mg plėvele dengtų tablečių negalima vartoti vaikams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

ISENTRESS 600 mg tabletes (1200 mg 1 kartą per parą) galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Dėl numanomų farmakokinetikos pokyčių šių tablečių kramtyti, traiškyti ar skaldyti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Pacientams reikia paaiškinti, kad šiuolaikinis antiretrovirusinis gydymas ŽIV neišgydo bei neįrodyta, kad jis apsaugo nuo ŽIV perdavimo kitiems žmonėms per kraują.

Raltegraviras turi sąlyginai žemą genetinį barjerą atsparumui. Todėl, kai tik įmanoma, raltegravirą reikia skirti su dviem kitais veikliais ARG preparatais, kad būtų sumažintas galimas virusologinis nepakankamumas ir atsparumo išsivystymas (žr. 5.1 skyrių).

Anksčiau negydytų pacientų klinikinio tyrimo duomenys apie raltegraviro vartojimą apsiriboja deriniu su dviem nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) (emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu).

Depresija

Pacientams, o ypač jau sirgusiems depresija ar kita psichikos liga, buvo pastebėta depresija, įskaitant mintis apie savižudybę ir bandymus nusižudyti. Depresija ar psichikos liga sirgusiems pacientams šį vaistinį preparatą skirti reikia atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Raltegraviro saugumas ir veiksmingumas netirtas su pacientais, kuriems buvo sunkūs kepenų sutrikimai, todėl pacientams, kurių kepenų funkcija labai pablogėjusi, raltegravirą reikia skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems prieš gydymą yra kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant lėtinį hepatitą, sudėtinės antiretrovirusinės terapijos metu yra padidėjęs kepenų funkcijos anomalijų dažnis, todėl jie turi būti stebimi remiantis įprasta praktika. Jei tokiems pacientams atsiranda kepenų ligos pasunkėjimo įrodymų, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo laikinai ar visiškai nutraukti.

Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gydomiems sudėtine antiretrovirusine terapija, yra padidėjęs sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reakcijų pavojus.

Osteonekrozė

Nors ir manoma, kad yra daug etiologinių faktorių (tarp jų ir kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunki imunosupresija, didesnis kūno masės indeksas), būtent pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gydomiems sudėtine antiretrovirusine terapija, buvo pastebėti kaulų nekrozės atvejai. Pacientams reikia patarti, kad kreiptųsi į medikus konsultacijos, jei pajustų sąnarių dieglius ir skausmą, sąnarių sustingimą ar pasidarytų sunku judėti.

Imuniteto reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuniteto deficitas, pradedant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali kilti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius ar likutinius oportunistinius patogenus ir nulemti sunkias kliniškes būkles arba simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebimos pirmąsias savaites ar mėnesius po SARG pradžios. Susiję pavyzdžiai yra citomegaloviruso sukeltas tinklainės uždegimas, generalizuota ir (arba) židininė mikobakterijų infekcija bei *Pneumocystis jiroveci* (seniau vadintas *Pneumocystis carinii*) sukeltas plaučių uždegimas. Reikia įvertinti visus uždegimo simptomus ir, jei reikia, pradėti gydymą.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuniteto reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Atazanaviras

Kartu vartojant 1 200 mg raltegraviro 1 kartą per parą ir atazanavirą, padidėjo raltegraviro koncentracija plazmoje, todėl jų kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Tipranaviras / ritonaviras

Kartu vartojant 1 200 mg raltegraviro 1 kartą per parą ir tipranavirą/ritonavirą, gali sumažėti raltegraviro minimali pusiausvyros koncentracija plazmoje, todėl jų kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Antacidiniai vaistiniai preparatai

Kartu vartojant 1200 mg raltegraviro 1 kartą per parą ir antacidinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalcio karbonato ir aliuminio / magnio, sumažėjo raltegraviro koncentracija plazmoje, todėl jų kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Stiprūs vaistus metabolizuojančių fermentų induktoriai

Stiprių vaistus metabolizuojančių fermentų induktorių (pvz., rifampicino) vartojimas kartu su 1 200 mg raltegraviro 1 kartą per parą netirtas, tačiau gali sukelti raltegraviro minimalios pusiausvyros

koncentracijos plazmoje sumažėjimą, todėl kartu su 1200 mg raltegraviro 1 kartą per parą nerekomenduojamas (žr. 4.5 skyrių).

Miopatija ir rabdomiolizė

Buvo pastebėti miopatijos ir rabdomiolizės atvejai. Pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi nustatyta miopatija arba rabdomiolizė arba yra padidėjęs jų pavojus, pavyzdžiui, pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, žinomai galinčių sąlygoti minėtas būkles, ISENTRESS reikia skirti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkios odos ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Sunkios, galimai pavojingos gyvybei ar mirtinos odos reakcijos buvo pastebėtos pacientams, daugumoje atvejų vartojusiems raltegravirą kartu su kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su šiomis reakcijomis. Jos buvo *Stevens-Johnson* sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės atvejai. Be to, buvo pastebėtos padidėjusio jautrumo reakcijos, apibūdintos kaip išbėrimas, bendrieji organizmo sutrikimai ir kartais organų disfunkcija, įskaitant kepenų nepakankamumą. Jeigu pasireiškia sunkios odos reakcijos ar padidėjusio jautrumo reakcijos požymiai ar simptomai (įskaitant, bet neapsiribojant, sunkų išbėrimą ar išbėrimą kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių diegliais, pūslelėmis, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, hepatitu, eozinofilija, angioedema), raltegraviro ir kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazes, ir pradėti taikyti atitinkamą gydymą. Atsiradus sunkiam išbėrimui, vėlavimas nutraukti raltegraviro ar kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą gali sąlygoti gyvybei pavojingas reakcijas.

Išbėrimas

Anksčiau gydytus pacientus, vartojusius derinius su raltegraviru ir darunaviru, išbėrė dažniau negu vartojusius raltegravirą be darunaviro ar darunavirą be raltegraviro (žr. 4.8 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro duomenimis, raltegraviras yra silpnas organinių anijonų nešiklio 1 (angl. *organic anion transporter 1, OAT1*) inhibitorius (IC₅₀ rodmuo yra 109 μM) bei OAT3 inhibitorius (IC₅₀ rodmuo yra 18,8 μM). Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių skiriant raltegraviro 1 200 mg kartą per parą kartu su jautriais OAT1 ir (arba) OAT3 substratais.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, raltegraviras nėra citochromo P450 (CYP) fermentų substratas, neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A, neslopina UDF-gliukuronoziltransferazių (UGT) 1A1 ir 2B7, neindukuoja CYP3A4 bei nėra P glikoproteino (P-gp), krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein, BCRP*), organinius anijonus pernešančių polipeptidų (angl. *organic anion-transporting polypeptides, OATP*) 1B1, OATP1B3, organinių katijonų nešiklių (angl. *organic cation transporters, OCT*) 1 ir OCT2 ar daugelio vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo baltymų (angl. *multidrug and toxin extrusion proteins, MATE*) 1 ir MATE2-K inhibitorius. Remiantis šiais duomenimis nesitikima, kad raltegraviras paveiktų vaistinių preparatų farmakokinetiką, kurie yra šių fermentų ar nešiklių substratai.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, raltegraviras daugiausiai šalinamas metabolizuojant su UGT1A1 susijusiu gliukuronidacijos keliu.

Stebėtas žymus raltegraviro farmakokinetikos kintamumas tarp pacientų ir vieno paciento organizme.

Raltegraviro poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu raltegraviras (po 400 mg 2 kartus per parą) kliniškai reikšmingo poveikio etravirino, maraviroko, tenofoviro dizoproksilio fumarato, hormoninių kontraceptikų, metadono, midazolamo ar bocepreviro farmakokinetikai neturėjo. Šiuos duomenis taip pat galima taikyti raltegraviro 1 200 mg dozei, vartojamai 1 kartą per parą, todėl šių vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.

Kai kurių tyrimų metu raltegraviro (po 400 mg 2 kartus per parą) vartojimas kartu su darunaviru sukėlė nedidelį ir kliniškai nereikšmingą darunaviro koncentracijos plazmoje sumažėjimą. Remiantis raltegraviro 400 mg tablečių (2 kartus per parą) poveikiu yra tikėtina, kad raltegraviro (1200 mg 1 kartą per parą) įtaka darunaviro koncentracijai plazmoje neturėtų turėti klinikinės reikšmės.

Kitų vaistinių preparatų poveikis raltegraviro farmakokinetikai

Vaistus metabolizuojančių fermentų induktoriai

Vaistinių preparatų, kurie stipriai indukuoja UGT1A1 (pvz., rifampicino), įtaka raltegraviro (1 200 mg 1 kartą per parą) farmakokinetikai nežinoma, tačiau jie turėtų sumažinti raltegraviro minimalią pusiausvyros koncentraciją, kaip pastebėta vartojant po 400 mg raltegraviro 2 kartus per parą, todėl šių vaistinių preparatų kartu su raltegraviru (1 200 mg 1 kartą per parą) vartoti nerekomenduojama. Kitų stiprių vaistus metabolizuojančių fermentų induktorių (pvz., fenitoino ir fenobarbitalio) poveikis UGT1A1 nežinomas, todėl kartu su jais vartoti 1 200 mg raltegraviro 1 kartą per parą nerekomenduojama. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu efavirenzas neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos raltegraviro (1 200 mg 1 kartą per parą) farmakokinetikai, todėl kitus silpnesnius induktorius (pvz., efavirenzą, nevirapiną, rifabutiną, gliukokortikoidus, jonažolės preparatus, pioglitazoną) galima vartoti kartu su rekomenduojama raltegraviro doze.

UGT1A1 inhibitoriai

Kartu vartojant atazanavirą ir raltegravirą (1 200 mg 1 kartą per parą), reikšmingai padidėjo raltegraviro koncentracija plazmoje, todėl raltegraviro (1 200 mg 1 kartą per parą) ir atazanaviro kartu vartoti nerekomenduojama.

Antacidiniai vaistiniai preparatai

Kartu vartojant raltegravirą (1 200 mg 1 kartą per parą) bei antacidinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aliuminio / magnio ir kalcio karbonato, turėtų kliniškai reikšmingai sumažėti raltegraviro minimali pusiausvyros koncentracija plazmoje. Remiantis šiais duomenimis, antacidinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aliuminio / magnio ir kalcio karbonato, nerekomenduojama vartoti kartu su raltegraviru (1 200 mg 1 kartą per parą).

Skrandžio pH didinantys vaistiniai preparatai

ONCEMRK tyrimo (protokolo Nr. 292) duomenų populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad raltegravirą (1 200 mg 1 kartą per parą) vartojant kartu su protonų siurblio inhibitoriais arba H₂ blokatoriais, statistiškai reikšmingų raltegraviro farmakokinetikos pokyčių nepasireiškė. Kartu nevartojant ir vartojant skrandžio pH keičiančių vaistinių preparatų, gauti panašūs veiksmingumo ir saugumo rezultatai. Remiantis šiais duomenimis, protonų siurblio inhibitorius ir H₂ blokatorius galima vartoti kartu su raltegraviru (1200 mg 1 kartą per parą).

Papildomi svarstymai

Sąveikos tarp ritonaviro, tipranaviro / ritonaviro, bocepreviro ar etravirino ir raltegraviro (1200 mg, t.y. 2 x 600 mg 1 kartą per parą) tyrimų neatlikta. Ritonaviro, bocepreviro ir etravirino sukelti raltegraviro (400 mg 2 kartus per parą) ekspozicijos pokyčiai buvo maži, o tipranaviro / ritonaviro –

didesni (GMR C_{min} = 0,45, GMR AUC = 0,76). Raltegraviro (1200 mg 1 kartą per parą) nerekomenduojama vartoti kartu su tipranaviru / ritonaviru.

Ankstesni raltegraviro (400 mg 2 kartus per parą) tyrimai parodė padidėjusią raltegraviro ekspoziciją kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio fumaratą (emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio fumarato derinio komponentą). Nustatyta, kad emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilio fumaratas padidina raltegraviro (1200 mg 1 kartą per parą) biologinį įsisavinamumą 12 %, tačiau ši įtaka klinikinės reikšmės neturi. Dėl to emtricitabiną / tenofoviro dizoproksilio fumaratą galima vartoti kartu su raltegraviru (1200 mg 1 kartą per parą).

Visi sąveikos tyrimai atlikti su suaugusiaisiais.

Atlikti išsamūs 400 mg raltegraviro, vartojamo 2 kartus per parą, sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimai. Raltegraviro (1200 mg 1 kartą per parą) sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų atlikta nedaug.

1 lentelėje pateikiami visi turimi sąveikos tyrimų duomenys ir vartojimo kartu rekomendacijos.

1 lentelė.

Farmakokinetinės sąveikos duomenys

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Proteazių inhibitoriai (PI)</i>		
atazanaviras/ritonaviras (2 kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 41 % raltegraviro $C_{12\text{ val.}}$ ↑ 77 % raltegraviro C_{max} ↑ 24 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegraviro (400 mg 2 kartus per parą) dozės koreguoti nereikia.
atazanaviras (viena 1200 mg raltegraviro dozė)	raltegraviro AUC ↑ 67 % raltegraviro $C_{24\text{ val.}}$ ↑ 26 % raltegraviro C_{max} ↑ 16 % (UGT1A1 slopinimas)	Kartu vartoti raltegraviro (1200 mg 1 kartą per parą) nerekomenduojama.
tipranaviras/ritonaviras (2 kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 24 % raltegraviro $C_{12\text{ val.}}$ ↓ 55 % raltegraviro C_{max} ↓ 18 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegraviro dozės (400 mg 2 kartus per parą) koreguoti nereikia.
	Ekstrapoliuota iš 400 mg 2 kartus per parą tyrimo.	Kartu vartoti raltegraviro (1200 mg 1 kartą per parą) nerekomenduojama.
<i>Nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
efavirenzas (viena 400 mg raltegraviro dozė)	raltegraviro AUC ↓ 36 % raltegraviro $C_{12\text{ val.}}$ ↓ 21 % raltegraviro C_{max} ↓ 36 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegraviro dozės (400 mg 2 kartus per parą ir 1200 mg 1 kartą per parą) koreguoti nereikia.
efavirenzas (viena 1200 mg raltegraviro dozė)	raltegraviro AUC ↓ 14 % raltegraviro $C_{24\text{ val.}}$ ↓ 6 % raltegraviro C_{max} ↓ 9 % (UGT1A1 indukcija)	

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
etravirinas (2 kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 10 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 34 % raltegraviro C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 indukcija) etravirino AUC ↑ 10 % etravirino C _{12 val} ↑ 17 % etravirino C _{max} ↑ 4 %	Raltegraviro (400 mg 2 kartus per parą ir 1200 mg 1 kartą per parą) ir etravirino dozių koreguoti nereikia.
<i>Nukleozidų ir (arba) nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
tenofoviro dizoproksilio fumaratas (2 kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 49 % raltegraviro C _{12 val} ↑ 3 % raltegraviro C _{max} ↑ 64 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) tenofoviro AUC ↓ 10 % tenofoviro C _{24 val} ↓ 13 % tenofoviro C _{max} ↓ 23 %	Raltegraviro (400 mg 2 kartus per parą ir 1200 mg 1 kartą per parą) bei tenofoviro dizoproksilio fumarato dozių koreguoti nereikia.
emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilio fumaratas (1200 mg, t.y. 2 × 600 mg 1 kartą per parą raltegraviro)	Populiacinė FK analizė parodė, kad emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato poveikis raltegraviro farmakokinetikai buvo minimalus (santykinis biologinis įsisavinamumas padidėjo 12 %) ir statistiškai bei kliniškai nereikšmingas. (Sąveikos mechanizmas nežinomas)	
<i>CCR5 inhibitoriai</i>		
maravirokas (2 kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 37 % raltegraviro C _{12 val} ↓ 28 % raltegraviro C _{max} ↓ 33 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) maraviroko AUC ↓ 14 % maraviroko C _{12 val} ↓ 10 % maraviroko C _{max} ↓ 21 %	Raltegraviro (400 mg 2 kartus per parą ir 1200 mg 1 kartą per parą) ir maraviroko dozių koreguoti nereikia.
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI PRIEŠ HCV		
<i>NS3/4A proteazės inhibitoriai (PI)</i>		
bocepreviras (vienkartinė raltegraviro 400 mg dozė)	raltegraviro AUC ↑ 4 % raltegraviro C _{12val} ↓ 25 % raltegraviro C _{max} ↑ 11 % (sąveikos mechanizmas nežinomas)	Raltegraviro (400 mg 2 kartus per parą ir 1200 mg 1 kartą per parą) bei bocepreviro dozių koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
ANTIMIKROBINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Antimikobakteriniai</i>		
rifampicinas (vienkartinė raltegraviro 400 mg dozė)	raltegraviro AUC ↓ 40 % raltegraviro C _{12 val} ↓ 61 % raltegraviro C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1 indukcija)	Rifampicinas sumažina raltegraviro koncentraciją plazmoje. Jeigu vartojimo kartu su rifampicinu išvengti negalima, tai galima svarstyti galimybę padvigubinti raltegraviro dozę (400 mg 2 kartus per parą).
	Ekstrapoliuota iš 400 mg 2 kartus per parą tyrimo.	Kartu vartoti raltegraviro (1200 mg 1 kartą per parą) nerekomenduojama.
RAMINAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
midazolamas (2 kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	midazolamo AUC ↓ 8 % midazolamo C _{max} ↑ 3 %	Raltegraviro (400 mg 2 kartus per parą ir 1200 mg 1 kartą per parą) ir midazolamo dozių koreguoti nereikia. Šie rezultatai rodo, kad raltegraviras nėra nei CYP3A4 induktorius, nei slopintojas, todėl neturėtų paveikti vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, farmakokinetikos.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
ANTACIDINIAI VAISTINIAI PREPARATAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA METALŲ KATIJONŲ		
antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio hidroksido (2 kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 49 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 63 % raltegraviro C_{max} ↓ 44 % <u>Pavartojus likus 2 valandoms iki raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 51 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 56 % raltegraviro C_{max} ↓ 51 % <u>Pavartojus praėjus 2 valandoms po raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 30 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 57 % raltegraviro C_{max} ↓ 24 % <u>Pavartojus likus 6 valandoms iki raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 13 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 50 % raltegraviro C_{max} ↓ 10 % <u>Pavartojus praėjus 6 valandoms po raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 11 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 49 % raltegraviro C_{max} ↓ 10 % (metalų katijonų chelatų susidarymas)	Antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, sumažina raltegraviro koncentraciją plazmoje. Raltegraviro (400 mg 2 kartus per parą ir 1200 mg 1 kartą per parą) nerekomenduojama vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio.
antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio / magnio hidroksido (1200 mg raltegraviro 1 kartą per parą)	<u>pavartojus 12 val. po raltegraviro</u> raltegraviro AUC ↓ 14 % raltegraviro C_{24 val.} ↓ 58 % raltegraviro C_{max} ↓ 14 % (metalų jonų chelatų susidarymas)	
antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra kalcio karbonato (2 kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 55 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 32 % raltegraviro C_{max} ↓ 52 % (metalų katijonų chelatų susidarymas)	Raltegraviro dozės (400 mg 2 kartus per parą) koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra kalcio karbonato (vienkartinė 1200 mg raltegraviro dozė)	raltegraviro AUC ↓ 72 % raltegraviro C _{24 val.} ↓ 48 % raltegraviro C _{max} ↓ 74 % <u>12 val. po raltegraviro</u> raltegraviro AUC ↓ 10 % raltegraviro C _{24 val.} ↓ 57 % raltegraviro C _{max} ↓ 2 % (metalų jonų chelatų susidarymas)	Kartu vartoti raltegraviro (1200 mg 1 kartą per parą) nerekomenduojama.
Kiti METALŲ KATIJONAI		
Geležies druskos	Tikėtina: raltegraviro AUC ↓ (metalo katijonų chelatų susidarymas)	Tikėtina, kad kartu skiriant geležies druskų sumažės raltegraviro koncentracija plazmoje; šį poveikį galima sumažinti geležies druskų vartojant bent dviejų valandų intervalu nuo raltegraviro skyrimo.
H₂ RECEPTORIŲ BLOKATORIAI IR PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
omeprazolas (2 kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 37 % raltegraviro C _{12 val.} ↑ 24 % raltegraviro C _{max} ↑ 51 % (padidėjęs tirpumas)	Raltegraviro dozės (po 400 mg 2 kartus per parą arba 1200 mg 1 kartą per parą) koreguoti nereikia.
famotidinas (2 kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 44 % raltegraviro C _{12 val.} ↑ 6 % raltegraviro C _{max} ↑ 60 % (padidėjęs tirpumas)	
Skrandžio pH keičiantys vaistiniai preparatai: protonų siurblio inhibitoriai (pvz., omeprazolas) ir H ₂ blokatoriai (pvz., famotidinas, ranitidinas, cimetidinas) (1200 mg raltegraviro)	Populiacinė FK analizė parodė, kad skrandžio pH keičiančių vaistinių preparatų poveikis raltegraviro farmakokinetikai buvo minimalus (santykinis biologinis įsisavinamumas sumažėjo 12 %) ir statistiškai bei kliniškai nereikšmingas. (padidėjęs vaistinio preparato tirpumas)	
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolis, norelgestrominas (2 kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	Etinilestradiolio AUC ↓ 2 % Etinilestradiolio C _{max} ↑ 6 % Norelgestromino AUC ↑ 14 % Norelgestromino C _{max} ↑ 29 %	Raltegraviro (400 mg 2 kartus per parą arba 1200 mg 1 kartą per parą) ir hormoninių kontraceptikų, kurių sudėtyje yra estrogeno ir (arba) progestageno, dozių koreguoti nereikia.
OPIOIDINIAI ANALGETIKAI		
metadonas (2 kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	metadono AUC ↔ metadono C _{max} ↔	Raltegraviro (400 mg 2 kartus per parą arba 1200 mg 1 kartą per parą) ir metadono dozių koreguoti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie raltegraviro (1 200 mg 1 kartą per parą) vartojimą nėštumo metu nėra. Daug duomenų apie nėščias moteris, pirmuoju nėštumo trimestru vartojusių raltegraviro po 400 mg dozę du kartus per parą (prospektyviniai duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių), nerodo raltegraviro toksinio poveikio apsigimimams. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Vidutinis duomenų kiekis apie nėščias moteris, antruoju ir (arba) trečiuoju nėštumo trimestrais vartojusių raltegraviro po 400 mg dozę du kartus per parą (prospektyviniai duomenys apie 300 – 1 000 nėštumų baigčių) nerodo padidėjusios toksinio poveikio rizikos vaisiui ar naujagimiui .

1200 mg raltegraviro nėštumo metu vartoti nerekomenduojama.

Antiretrovirusinio gydymo nėštumo metu registras (angl. Antiretroviral Pregnancy Registry)

Norint stebėti baigtis motinai ir vaisiui, jei nėščia pacientė netyčia pavartojo raltegraviro, buvo įkurtas Antiretrovirusinio gydymo nėštumo metu registras. Gydytojai yra skatinami registruoti pacientės šiame registre.

Įprastai sprendžiant, ar nėščiai moteriai paskirti antiretrovirusinį gydymą nuo ŽIV infekcijos ir tokiu būdu sumažinti vertikalios ŽIV perdavimo naujagimiui pavojų, kad būtų galima apibrėžti saugumą vaisiui, reikia turėti omenyje tyrimų su gyvūnais bei klinikinės nėščiųjų gydymo patirties duomenis.

Žindymas

Raltegraviras / metabolitai išsiskiria į motinos pieną tokiais kiekiais, kad galima tikėtis poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams. Turimi farmakodinamikos ir toksikologijos gyvūnų organizme tyrimų duomenys rodo raltegraviro ar jo metabolitų patekimą į pieną (išsamiau žr. 5.3 skyriuje).

Rizikos naujagimiui ar kūdikiui atmesti negalima.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Žiurkių patinėliams ir patelėms skiriant iki 600 mg/kg per parą dozes, kurios sąlygojo 3 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms rekomenduojamos vartoti dozės, poveikio vaisingumui nebuvo stebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kai kuriuos pacientus gydant deriniais, kurių sudėtyje buvo raltegraviras, buvo pastebėtas svaigulys. Svaigulys gali paveikti kai kurių pacientų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo pobūdžio santrauka

Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu anksčiau negydyti (N = 547) ir anksčiau gydyti (N = 462) suaugusieji vartojo po 400 mg raltegraviro du kartus per parą kartu su fiksuotais arba optimizuotais pagrindinio gydymo deriniais iki 96 savaičių laikotarpiu. Dar 531 anksčiau negydytas suaugęs pacientas vartojo po 1 200 mg raltegraviro kartą per parą kartu su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu iki 96 savaičių laikotarpiu. Žr. 5.1 skyrių.

Gydymo metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, pykinimas ir pilvo skausmas. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo imuniteto atsistatymo sindromas ir išbėrimas. Klinikinių tyrimų metu dėl nepageidaujamų reakcijų raltegraviro vartojimą nutraukė 5 % ar mažiau pacientų.

Rabdomiolizė buvo sunki nepageidaujama reakcija, nedažnai užfiksuota vartojant į rinką pateiktą raltegravirą po 400 mg du kartus per parą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurias tyrėjai laikė priežastiniu ryšiu susijusiomis su raltegraviru (vartotu atskirai arba kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais), bei nustatytos vaistinių preparatų pateikus į rinką, žemiau pateikiamos pagal organų sistemų klases. Dažnis apibrėžtas kaip dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Dažnis	Raltegraviro nepageidaujamos reakcijos (vartojant jį vieną arba kartu su kitu ARG)
Infekcijos ir infestacijos	nedažnas	lytinių organų pūslelinė, folikulitas, gastroenteritas, paprastoji pūslelinė, <i>herpes</i> viruso sukelta infekcija, juostinė pūslelinė, gripas, limfmazgių pūlinys, užkrečiamasis moliuskas, nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	nedažnas	odos papiloma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	nedažnas	anemija, geležies stokos mažakraujystė, limfmazgių skausmas, limfadenopatija, neutropenija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	nedažnas	imuniteto atsistatymo sindromas, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui, padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	dažnas	apetito sumažėjimas
	nedažnas	išsekimas, cukrinis diabetas, dislipidemija, hipercholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, apetito padidėjimas, polidipsija, kūno riebalų sutrikimas
Psichikos sutrikimai	dažnas	nenormalūs sapnai, nemiga, košmariški sapnai, nenormalus elgesys, depresija
	nedažnas	psichikos sutrikimai, mėginimas nusižudyti, nerimas, sumišimo būseną, depresinė nuotaika, didžioji depresija, vidurinioji nemiga, nuotaikos pakitimas, panikos ataka, miego sutrikimas, mintys apie savižudybę, savižudiškas elgesys (ypač pacientams, kurie sirgo psichikos liga)
Nervų sistemos sutrikimai	dažnas	galvos svaigimas, galvos skausmas, psichomotorinis hiperaktyvumas
	nedažnas	amnezija, riešo kanalo tunelinis sindromas, pažinimo sutrikimas, dėmesio sutrikimas, posturalinis galvos svaigimas, disgeuzija, hipersomnija, hipestezija, letargija, atminties sutrikimas, migrena, periferinė neuropatija, parestezija, mieguistumas, įtampos tipo galvos skausmas, drebulys, blogas miegas
Akių sutrikimai	nedažnas	regėjimo pablogėjimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Raltegraviro nepageidaujamos reakcijos (vartojant jį vieną arba kartu su kitu ARG)
Ausų ir labirintų sutrikimai	dažnas	galvos svaigimas
	nedažnas	spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	nedažnas	palpitacija, sinusinė bradikardija, skilvelių ekstrasistolės
Kraujagyslių sutrikimai	nedažnas	karščio pylimas, hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	nedažnas	disfoniya, kraujavimas iš nosies, nosies užburkimas
Virškinimo trakto sutrikimai	dažnas	pilvo pūtimas, pilvo skausmas, viduriavimas, meteorizmas, pykinimas, vėmimas, nevirškinimas
	nedažnas	gastritas, nemalonus pojūtis pilvo srityje, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo skausmingumas, nemalonus pojūtis išangės ir tiesiosios žarnos srityje, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, nemalonus pojūtis epigastriume, erozinis duodenitas, raugėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, dantenų uždegimas, liežuvio uždegimas, skausmingas rijimas, ūminis pankreatitas, pepsinė opa, kraujavimas iš tiesiosios žarnos
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	nedažnas	hepatitas, kepenų steatozė, alkoholinis hepatitas, kepenų veiklos nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažnas	išbėrimas
	nedažnas	spuogai, nuplikimas, spuoginis dermatitas, sausa oda, eritema, veido išsekimas, per didelis prakaitavimas, lipoatrofija, įgyta lipodistrofija, lipohipertrofija, naktinis prakaitavimas, niežulys, išplitęs niežulys, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, niežintis išbėrimas, odos pažeidimas, dilgėlinė, kseroderma, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, vaisto sukeltas išbėrimas kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. DRESS sindromas)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	nedažnas	sąnarių skausmas, sąnarių uždegimas, nugaros skausmas, pilvo šono skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, mialgija, kaklo skausmas, osteopenija, galūnių skausmas, tendinitas, rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	nedažnas	inkstų nepakankamumas, nefritas, inkstų akmenligė, nikturija, inkstų cistos, inkstų funkcijos sutrikimas, tubulointerstininis nefritas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	nedažnas	erekcijos sutrikimas, ginekomastija, menopauzės simptomai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažnas	silpnumas, nuovargis, karščiavimas
	nedažnas	nemalonus pojūtis krūtinės srityje, šaltkrėtis, veido edema, padaugėję riebalinio audinio, įtampos jautimas, negalavimas, darinys pažandėje, periferinė edema, skausmas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Raltegraviro nepageidaujamos reakcijos (vartojant jį vieną arba kartu su kitu ARG)
Tyrimai	dažnas	padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas, atipiniai limfocitai, padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs kasos amilazės aktyvumas kraujyje
	nedažnas	sumažėjęs absoliutus neutrofilų skaičius, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, sumažėjęs albumino kiekis kraujyje, padidėjęs kraujo amilazės aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo azoto kiekis kraujyje, padidėjęs kreatininfosfokinazės aktyvumas, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje nevalgius, gliukozė šlapime, padidėjęs didelio tankio lipoproteinų kiekis, padidėjęs tarptautinis normuotas santykis, padidėjęs mažo tankio lipoproteinų kiekis, sumažėjęs trombocitų skaičius, teigiamas eritrocitų šlapime tyrimas, padidėjusi juosmens apimtis, padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs leukocitų skaičius
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	nedažnas	atsitiktinis perdozavimas

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Anksčiau gydytiems ir dar negydytiems pacientams, kurie tyrimų metu pradėjo vartoti raltegravirą (400 mg 2 kartus per parą) kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais, užfiksuota vėžio atvejų. Specifinio vėžio tipai ir dažniai buvo tokie, kokių buvo galima tikėtis sunkų imunodeficitą turinčioje populiacijoje. Vėžio atsiradimo rizika šiuose tyrimuose buvo panaši grupėse, kuriose pacientai gavo raltegravirą, ir grupėse, kuriose pacientai gavo palyginamuosius preparatus.

Pacientams, gydytiems raltegraviru, buvo stebėti II-IV laipsnio kreatinkinazės laboratoriniai nukrypimai. Pastebėti miopatijos ir rabdomiolizės atvejai. Pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi nustatyta miopatija arba rabdomiolizė arba yra padidėjęs jų pavojus, pavyzdžiui, pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, žinomai galinčių sąlygoti minėtas būkles, raltegraviro reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Ypač pacientams, turintiems pripažintų rizikos veiksnių, sergantiems progresavusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gydomiems sudėtine antiretrovirusine terapija, buvo pastebėti kaulų nekrozės atvejai. Jų dažnis yra nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliantį arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. skyrių 4.4).

Šios klinikinės nepageidaujamos reakcijos mažiausiai 1 kartą pasireiškė kaip sunkios: lyties organų pūslelinė, anemija, imuniteto atsistatymo sindromas, depresija, psichikos sutrikimas, bandymas nusižudyti, gastritas, hepatitas, inkstų veiklos nepakankamumas, atsitiktinis perdozavimas.

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo gydyti pacientai, išbėrimas, nepriklausomai nuo priežasties, buvo dažniau stebėtas pacientams, kuriems buvo taikomos raltegraviro su darunaviru schemas, lyginant su pacientais, vartojusiais raltegraviro be darunaviru ar darunaviru be raltegraviro.

Išbėrimas, kuris, tyrėjo manymu, buvo susijęs su vaistiniu preparatu, pasireiškė panašiu dažniu. Pagal ekspoziciją pakoreguotas išbėrimo dažnis (visos priežastys) buvo atitinkamai 10,9, 4,2 ir 3,8 per 100 pacientų metų (angl. *PYR*), o nuo vaisto priklausomas išbėrimo dažnis buvo atitinkamai 2,4, 1,1 ir 2,3 per 100 *PYR*. Klinikinių tyrimų metu stebėtas išbėrimas buvo lengvas arba vidutinio sunkumo, dėl jo nutraukti gydymo nereikėjo (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, užsikrėtę dar ir hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 79 pacientai, kartu infekuoti hepatitu B, 84 – kartu infekuoti hepatitu C ir 8 – kartu infekuoti hepatitais B ir C, kurie vartojo raltegravirą kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo ŽIV-1. Bendrasis raltegraviro saugumo pobūdis pacientams, kartu infekuotiems hepatito B ir (arba) C virusų, buvo panašus kaip jų neinfekuotiesiems, tačiau AST ir ALT aktyvumo nukrypimų nuo normos šiek tiek dažniau pasitaikė kartu hepatito B ir (arba) C virusų infekuotųjų pogrupyje.

Po 96 savaičių anksčiau gydytiems pacientams 2 ar didesnio laipsnio laboratoriniai nukrypimai, atspindintys AST, ALT ar bendrojo bilirubino rodmenų pablogėjimo laipsnį, lyginant su pradiniais duomenimis, pasireiškė atitinkamai 29 %, 34 % ir 13 % raltegraviru gydytų koinfekuotų pacientų, lyginant su 11 %, 10 % ir 9 % nuo visų kitų raltegraviru gydytų pacientų. 240-ąją savaitę anksčiau negydytiems pacientams 2 ar didesnio laipsnio laboratoriniai nukrypimai, atspindintys AST, ALT ar bendrojo bilirubino rodmenų pablogėjimo laipsnį, lyginant su pradiniais duomenimis, pasireiškė atitinkamai 22 %, 44 % ir 17 % raltegraviru gydytų koinfekuotų pacientų, lyginant su 13 %, 13 % ir 5 % nuo visų kitų raltegraviru gydytų pacientų.

Vaikų populiacija

ISENTRESS 600 mg tablečių poveikis vaikams netirtas (žr. 4.2 skyrių).

Nuo 2 iki 18 metų amžiaus vaikai ir paaugliai

IMPAACT P1066 tyrimo metu vertintas raltegraviro, vartojamo 2 kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, poveikis 126 ŽIV-1 užsikrėtusiems vaikams ir paaugliams nuo 2 iki 18 metų, kuriems anksčiau taikytas antiretrovirusinis gydymas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). 96 iš šių 126 pacientų vartojo rekomenduojamą raltegraviro dozę 2 kartus per parą.

Šiems 96 vaikams ir paaugliams nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis, tipas ir sunkumas iki 48-osios savaitės buvo panašūs į stebėtuosius suaugusiems pacientams.

Vienam pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio klinikinė nepageidaujama reakcija į vaistą: psichomotorinis hiperaktyvumas, nenormalus elgesys ir nemiga; vienam pacientui pasireiškė 2-ojo laipsnio sunki nepageidaujama reakcija į vaistą: alerginis išbėrimas.

Vienam pacientui pasireiškė su vaistu susiję laboratorinių tyrimų nukrypimai, kurie buvo vertinti kaip sunkūs: 4-ojo laipsnio AST ir 3-iojo laipsnio ALT.

Nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus kūdikiai ir maži vaikai

Be to, klinikinio tyrimo IMPAACT P1066 metu vertintas raltegraviro (2 kartus per parą), vartojamo kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, poveikis 26 ŽIV-1 užkrėstiems kūdikiams ir vaikams nuo 4 savaičių iki < 2 metų amžiaus (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Šiems 26 kūdikiams ir mažiems vaikams nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis, tipas ir sunkumas iki 48-osios savaitės buvo panašūs į stebėtuosius suaugusiems pacientams.

Vienam pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio sunkus, su vaisto vartojimu susijęs, alerginis išbėrimas, dėl kurio gydymą reikėjo nutraukti.

ŽIV-1 paveikti naujagimiai

Įtraukimo į IMPAACT P1110 tyrimą (žr. 5.2 skyrių) kriterijus atitiko kūdikiai, buvę bent 37 savaičių gestacinio amžiaus ir svėrę bent 2 kg. 16 naujagimių pavartojo 2 ISENTRESS dozes per pirmąsias

2 gyvenimo savaites, 26 naujagimiai vartojo šį vaistinį preparatą 6 savaites kasdien, visi stebėti 24 savaites. Su vaistiniu preparatu susijusių klinikinių nepageidaujamų reiškinių nebuvo, bet užfiksuoti 3 su juo susiję laboratoriniai nepageidaujami reiškiniai: viena trumpalaikė 4 laipsnio neutropenija tiriamajam taikius motinos infekcijos perdavimo vaikui profilaktiką su zidovudinu (angl. *prevention of mother to child transmission*, PMTCT), ir du bilirubino koncentracijos padidėjimo atvejai (po vieną 1 ir 2 laipsnio), kurie laikyti nesunkiais ir nereikalavo specialaus gydymo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [Appendix V](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie gydymą perdozavus raltegraviro nėra.

Perdozavus tikslinga taikyti standartines palaikomojo gydymo priemones, pvz., pašalinti nesirezorbavusį vaistinį preparatą iš virškinimo trakto, taikyti klinikinį stebėjimą (įskaitant elektrokardiogramos užrašymą) ir, jei reikia, pradėti palaikomąjį gydymą. Reikia prisiminti, kad klinikiniam vartojimui raltegraviras tiekiamas kalio druskos pavidalu. Kiek raltegraviro galėtų būti pašalinama dializės būdu, nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai, integrazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AJ01.

Veikimo mechanizmas

Raltegraviras yra integrazės gijos pernešimo inhibitorius, aktyvus prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV-1). Raltegraviras slopina integrazės, ŽIV viruso užkoduoto baltymo, katalizinį aktyvumą, kuris būtinas viruso replikacijai. Integrazės slopinimas apsaugo nuo ŽIV genomo kovalentinio įsiskverbimo (integracijos) į ląstelės taikinio genomą. Neintegruoti ŽIV genomai negali tiesiogiai gaminti naujų užkrečiamų viruso dalelių, taigi, integracijos slopinimas apsaugo nuo virusų dauginimosi.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Raltegraviras, kai jo koncentracija 31 ± 20 nmol, 95 % slopino (IC_{95}) ŽIV-1 replikaciją (susijusį su negydyta ir virusu infekuota kultūra) žmogaus T limfoidinių ląstelių kultūrose, infekuotose ląstelių linijai pritaikytu ŽIV-1 variantu H9IIIB. Be to, raltegraviras slopino virusų replikaciją mitogenu aktyvuotose žmogaus periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių kultūrose, infekuotose skirtingais, svarbiausiais klinikiniais ŽIV-1 izoliatais, tarp kurių buvo izoliatų iš 5 ne-B potipių ir atsparių atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams ir proteazių inhibitoriams izoliatų. Vienkartinio ciklo infekcijos tyrime raltegraviras slopino 23 ŽIV izoliatų, atstovaujančių 5 ne-B potipius ir 5 cirkuliuojančias rekombinacines formas, infekciją, IC_{50} dydžiui svyruojant nuo 5 iki 12 nmol.

Atsparumas

Dauguma virusų izoliatų, gautų iš pacientų, kuriems raltegraviras buvo neveiksmingas, buvo labai atsparūs raltegravirui dėl dviejų ar daugiau integrazės mutacijų. Dauguma virusų turėjo žymines mutacijas 155-os aminorūgšties vietoje (N155 pakeista į H), 148-os aminorūgšties vietoje (Q148 pakeista į H, K ar R) arba 143-os aminorūgšties vietoje (Y143 pakeista į H, C ar R), kartu su viena ar keliomis papildomomis integrazės mutacijomis (pvz., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S,

V151I, G163R, S230R). Žyminės mutacijos sumažindavo virusų jautrumą raltegravirui. Kitos papildomos mutacijos sąlygodavo tolesnį jautrumo raltegravirui mažėjimą. Faktoriai, kurie sumažindavo atsparumo išsivystymo tikimybę, buvo mažesnis pradinis virusinis krūvis ir kitų aktyvių antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimas. Atsparumą raltegravirui suteikiančios mutacijos įprastai suteikia atsparumą dar ir integrazės gijos pernešimo inhibitoriui elvitegravirui. 143-osios aminorūgšties vietoje esančios mutacijos suteikia didesnį atsparumą raltegravirui, nei elvitegravirui, o E92Q mutacija suteikia didesnį atsparumą elvitegravirui, nei raltegravirui. 148-osios aminorūgšties vietoje mutaciją, kartu su viena ar daugiau kitų atsparumo raltegravirui mutacijų, turintys virusai taip pat gali būti kliniškai reikšmingai atsparūs dolutegravirui.

Klinikinė patirtis

Raltegraviro veiksmingumo įrodymai yra paremti dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai aklių, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų (BENCHMRK 1 ir BENCHMRK 2, protokolai 018 ir 019), kuriuose dalyvavo jau gavę antiretrovirusinį gydymą ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, 96 savaitių duomenų analize; atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, aktyvios kontrolės klinikinio tyrimo (STARTMRK, protokolas 021), kuriame dalyvavo dar negavę antiretrovirusinio gydymo ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, 240 savaitių duomenų analize; ir atsitiktinių imčių dvigubai aklo, aktyvios kontrolės tyrimo ONCEMRK (protokolas Nr. 292), kuriame dalyvavo anksčiau antiretrovirusinio gydymo nuo ŽIV-1 negavę suaugę pacientai, 96 savaitių duomenų analize.

Veiksmingumas

Anksčiau gydyti suaugę pacientai (po 400 mg 2 kartus per parą)

BENCHMRK 1 ir BENCHMRK 2 (daugiacentriai, atsitiktinių imčių, dvigubai akli, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai) vertino raltegraviro po 400 mg 2 kartus per parą dozės derinių su optimizuota fonine terapija (OBT), lyginant su placebo su optimizuota fonine terapija, saugumą ir antiretrovirusinį aktyvumą ŽIV infekuotiems 16 metų ar vyresniems pacientams, kuriems dokumentais patvirtintas rezistentiškumas mažiausiai 1 vaistiniam preparatui iš kiekvienos iš 3 antiretrovirusinių vaistinių preparatų klasių (NATI, NNATI, PI). Prieš randomizaciją tyrėjas parinkdavo optimizuotą foninę terapiją remdamasis paciento ankstesnio gydymo istorija bei pradiniu genotipiniu ir fenotipiniu viruso rezistentiškumo tyrimu.

Pacientų demografiniai (lytis, amžius ir rasė) ir pradiniai požymiai buvo panašūs tarp grupių, gaunančių raltegraviro po 400 mg 2 kartus per parą ir placebo. Pacientų ankstesnio gydymo medianos buvo 12 antiretrovirusinių vaistinių preparatų ir 10 metų. Optimizuotos foninės terapijos metu buvo skirti medianiniai 4 antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai.

48 ir 96 savaitių rezultatų analizė

2 lentelėje pateiktos ilgalaikės baigtys (48-ąją ir 96-ąją savaitę) pacientams, vartojusiems rekomenduojamą raltegraviro 400 mg 2 kartus per parą dozę jungtiniame BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 tyrime.

2 lentelė.
Veiksmingumo duomenys po 48 ir 96 savaičių

BENCHMRK 1 ir 2 tyrimų bendri duomenys	48 savaitės		96 savaitės	
	Raltegraviras po 400 mg 2 kartus per parą + OBT (N = 462)	Placebas + OBT (N = 237)	Raltegraviras po 400 mg 2 kartus per parą + OBT (N = 462)	Placebas + OBT (N = 237)
Parametrai				
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml (95 % PI)				
procentinė dalis				
Visi pacientai†	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Pradiniai duomenys‡				
ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopijų/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4 ląstelių skaičius ≤ 50/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50, ≤ 200/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Jautrumo balas (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 ir daugiau	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml (95 % PI)				
procentinė dalis				
Visi pacientai†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Pradiniai duomenys‡				
ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopijų/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4 ląstelių skaičius ≤ 50/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50, ≤ 200/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Jautrumo balas (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 ir daugiau	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Vidutinis CD4 ląstelių pokytis (95 % PI), ląstelių/mm³				
Visi pacientai†	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Pradiniai duomenys‡				
ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopijų/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4 ląstelių skaičius ≤ 50/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50, ≤ 200/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Jautrumo balas (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 ir daugiau	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Nebaigusieji tyrimo yra priskirti nepakankamo gydymo grupei: pacientai, kurie gydymą nutraukė per anksti, po to prilyginti nepakankamo atsako pacientams. Pateikta reagavusių į gydymą pacientų procentinė dalis ir susijęs 95 % pasikliautinis intervalas (PI).

‡ Analizei pagal prognostinius veiksnius atlikti virusologinis nepakankamumas buvo perkeltas procentinei daliai < 400 ar 50 kopijų/ml. Skaičiuojant vidutinį CD4 pokytį, virusologiniams nepakankamumams buvo perkelti pradiniai duomenys.

§ Genotipinio jautrumo balas (angl. *The Genotypic Sensitivity Score, GSS*) apibrėžiamas kaip bendrasis optimizuotos foninės terapijos metu skirtų geriamųjų antiretrovirusinių vaistinių preparatų skaičius, kuriam iš paciento gauti viruso izoliatai buvo genotipiškai jautrūs, remiantis genotipinio atsparumo tyrimu. Enfuvirtidu dar negydytų pacientų gydymas optimizuota fonine terapija, kurios sudėtyje buvo enfuvirtidas, buvo skaičiuotas kaip vienas aktyvus optimizuotos foninės terapijos vaistinis preparatas. Panašiai ir darunaviro skyrimas optimizuotos foninės terapijos metu darunaviru dar negydytiems pacientams buvo skaičiuotas kaip vienas aktyvus optimizuotos foninės terapijos vaistinis preparatas.

Raltegraviro ŽIV RNR < 50 kopijų/ml virusologinis atsakas (taikant požiūrį, kad nebaigusieji tyrimo = nepakankamam gydymui) gautas 61,7 % pacientų 16-ąją savaitę, 62,1 % pacientų 48-ąją savaitę ir 57,0 % pacientų 96-ąją savaitę. Kai kuriems pacientams pasireiškė viruso atkrytis tarp 16 ir 96 savaičių. Su nepakankamu atsaku susiję veiksniai yra didelis pradinis virusų kiekis ir optimizuota foninė terapija, kurios sudėtyje nebuvo nors vieno veiksmingo preparato.

Perėjimas prie raltegraviro (po 400 mg 2 kartus per parą)

SWITCHMRK 1 ir 2 (protokolai 032 ir 033) tyrimuose buvo įvertintas ŽIV infekuotų pacientų, gaunančių slopinantį (atrankos metu ŽIV RNR < 50 kopijų/ml; stabili schema > 3 mėnesius) 200 mg lopinaviro ir po 2 tabletes po 50 mg 2 kartus per parą ritonaviro bei mažiausiai 2 nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių gydymą, ir atsitiktinai jie buvo paimti santykiu 1:1 tęsti lopinaviro ir po 2 tabletes 2 kartus per parą ritonaviro schemą (n = 174 ir n = 178, atitinkamai) arba lopinaviras ir ritonaviras buvo pakeisti raltegraviru po 400 mg 2 kartus per parą (n = 174 ir n = 176, atitinkamai). Pacientai, kuriems yra buvęs virusologinis nepakankamumas, nebuvo atmesti, ir anksčiau buvusio antiretrovirusinio gydymo kiekis nebuvo ribojamas.

Šie tyrimai buvo nutraukti po pirminės veiksmingumo analizės 24-ąją savaitę, kadangi neparodė raltegraviro ne mažesnio veiksmingumo lyginant su lopinaviru ir ritonaviru. Abiejuose tyrimuose 24-ąją savaitę ŽIV RNR slopinamas iki mažiau negu 50 kopijų/ml laikėsi 84,4 % raltegraviro grupėje lyginant su 90,6 % lopinaviro ir ritonaviro grupėje (nebaigusieji = nepakankamumas). Dėl poreikio skirti raltegravirą su dviem kitais veikliais preparatais žiūrėkite 4.4 skyrių.

Anksčiau negydyti suaugę pacientai (po 400 mg 2 kartus per parą)

Klinikiniame tyrime STARTMRK (daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, aktyviu preparatu kontroliuotame) buvo vertintas raltegraviro po 400 mg 2 kartus per parą saugumas ir antiretrovirusinis aktyvumas, lyginant su 600 mg efavirenzo prieš miegą kartu su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu, gydant anksčiau negydytus ŽIV infekuotus pacientus, kuriems ŽIV RNR > 5 000 kopijų/ml. Atsitiktinės imtys buvo suskirstytos atrenkant pagal ŽIV RNR kiekį (≤ 50 000 kopijų/ml; ir > 50 000 kopijų/ml) ir pagal hepatito B ar C būklę (teigiama ar neigiama).

Pacientų demografiniai (lytis, amžius ir rasė) ir pradiniai požymiai buvo panašūs tarp grupių, gavusių raltegraviro po 400 mg 2 kartus per parą ir efavirenzo 600 mg prieš miegą.

48-osios ir 240-osios savaičių rezultatų analizė

Atsižvelgiant į pirminį veiksmingumo tyrimo tikslą, pacientų, 48-ąją savaitę pasiekusių ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, dalis buvo 241 iš 280 (86,1 %) raltegraviro vartojusiųjų grupėje ir 230 iš 281 (81,9 %) efavirenzo grupėje. Gydymo skirtumas (raltegraviras – efavirenczas) buvo 4,2 %, su juo susijęs 95 % PI (-1,9; 10,3), įrodantis, kad raltegraviras yra ne mažiau veiksmingas negu efavirenczas (ne mažesnio veiksmingumo p < 0,001). 240-ąją savaitę gydymo skirtumas (raltegraviras – efavirenczas) buvo 9,5 %, su juo susijęs 95 % PI (1,7; 17,3). 48-osios ir 240-osios savaitės baigtys pacientams, vartojusiems rekomenduojamą raltegraviro 400 mg 2 kartus per parą dozę STARTMRK tyrime yra išdėstytos 3-ioje lentelėje.

3 lentelė. Veiksmingumo duomenys po 48 ir 240 savaičių

STARTMRK tyrimas	48 savaitės		240 savaičių	
	Po 400 mg raltegraviro 2 kartus per parą (N = 281)	600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282)	Po 400 mg raltegraviro 2 kartus per parą (N = 281)	600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282)
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml (95 % PI) procentinė dalis				
Visi pacientai [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
> 100 000 kopijų/ml				
1				
≤ 100 000 kopijų/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4 ląstelių ≤ 50/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 ir ≤ 200/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viruso potipis				
Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ne Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Vidutinis CD4 ląstelių pokytis (95 % PI), ląstelių/mm³				
Visi pacientai [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
> 100 000 kopijų/ml				
≤ 100 000 kopijų/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4 ląstelių ≤ 50/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 ir ≤ 200/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viruso potipis				
Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ne Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Nebaigusieji tyrimo yra priskirti nepakankamo gydymo grupei: pacientai, kurie gydymą nutraukė per anksti, po to prilyginti nepakankamo atsako pacientams. Pateikta reagavusių į gydymą pacientų procentinė dalis ir susijęs 95 % pasikliautinis intervalas (PI).

[‡] Analizei pagal prognostinius veiksnius atlikti virusologinis nepakankamumas buvo perkeltas procentinei daliai < 50 ar 400 kopijų/ml. Skaičiuojant vidutinį CD4 pokytį, virusologiniams nepakankamumams buvo perkelti pradiniai duomenys.

Pastabos: Analizė paremta visais turimais duomenimis.

Raltegraviras ir efavirenzas buvo skiriami su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu.

Anksčiau negydyti suaugę pacientai (1 200 mg, t.y. 2 × 600 mg 1 kartą per parą)

Daugiacentrio, randomizuoto, dvigubai aklo, aktyvios kontrolės tyrimo ONCEMRK (protokolo Nr. 292) metu lygintas raltegraviro 1 200 mg (2 x 600 mg) 1 kartą per parą + emtricitabino (+) tenofoviro dizoproksilio fumarato bei raltegraviro po 400 mg 2 kartus per parą + emtricitabino (+) tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas ir antiretrovirusinis aktyvumas anksčiau negydytiems ŽIV infekuotiems pacientams, turėjusiems > 1000 kopijų/ml ŽIV RNR. Randomizacija buvo stratifikuota pagal ŽIV RNR koncentraciją atrankos metu (≤ 100 000 kopijų/ml ir > 100 000 kopijų/ml) bei hepatito B ir C buvimą (teigiami ir neigiami).

Pacientų, vartojusių 1 200 mg raltegraviro 1 kartą per parą, ir po 400 mg raltegraviro 2 kartus per parą, grupių demografiniai duomenys (lytis, amžius ir rasė) ir pradiniai savybės buvo panašūs.

Po 48 ir 96 savaičių atliktų analizių rezultatai

Pagrindinę vertinamąją baigtį, t.y. ŽIV RNR < 40 kopijų/ml po 48 savaičių buvo pasiekę 472 iš 531 (88,9 %) 1 200 mg raltegraviro 1 kartą per parą ir 235 iš 266 (88,3 %) po 400 mg raltegraviro 2 kartus per parą grupės pacientų. Skirtumas tarp šių gydymo būdų (1 200 mg 1 kartą per parą ir po 400 mg raltegraviro 2 kartus per parą) buvo 0,5 %, jo 95 % PI – nuo -4,2 iki 5,2. Tai rodo, kad 1 200 mg raltegraviro 1 kartą per parą poveikis yra ne blogesnis negu 400 mg raltegraviro 2 kartus per parą.

Po 96 savaičių 433 iš 531 (81,5 %) 1200 mg raltegraviro 1 kartą per parą grupės ir 213 iš 266 (80,1 %) po 400 mg raltegraviro 2 kartus per parą grupės pacientų buvo pasiekę ŽIV RNR < 40 kopijų/ml. Su gydymu susijęs skirtumas tarp 1200 mg raltegraviro 1 kartą per parą ir 400 mg raltegraviro 2 kartus per parą grupių buvo 1,5 %, 95 % PI ribose (-4,4; 7,3). ONCEMRK tyrimo duomenys, gauti po 48 ir 96 savaičių, pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Veiksmingumo duomenys po 48 ir 96 savaičių

ONCEMRK tyrimas		48 savaitės		96 savaitės	
Rodiklis		Raltegraviras 600 mg (1200 mg 1 kartą per parą) (N = 531)	Po 400 mg raltegraviro 2 kartus per parą (N = 266)	Raltegraviras 600 mg (1200 mg 1 kartą per parą) (N = 531)	Po 400 mg raltegraviro 2 kartus per parą (N = 266)
ŽIV RNR < 40 kopijų/ml % (95 % PI)					
Visi pacientai†		88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Pradiniai duomenys ‡					
ŽIV RNR	> 100 000 kopijų/ml	86,7 (80,0; 91,8)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
	≤ 100 000 kopijų/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)
CD4 ląstelių	≤ 200/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/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)
Viruso potipis	Clade B	94,6 (91,4; 96,8)	93,7 (89,0; 96,8)	90,0 (86,0; 93,2)	88,9 (83,0; 93,3)
	Ne Clade B	93,6 (89,1; 96,6)	93,2 (84,9; 97,8)	89,5 (84,1; 93,6)	94,4 (86,2; 98,4)
Vidutinis CD4 ląstelių kiekio pokytis (95 % PI), ląstelių/mm ³					
Visi pacientai†		232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Pradiniai duomenys ‡					
ŽIV RNR	> 100 000 kopijų/ml	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
	≤ 100 000 kopijų/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
CD4 ląstelių	≤ 200/mm ³	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
	> 200/mm ³	235 (216; 255)	238 (214; 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)
Viruso potipis	Clade B	232 (209; 254)	240 (213; 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
	Ne Clade B	233 (205; 261)	226 (191; 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)

† Laikyta, kad nebaigusių tyrimo pacientų gydymas buvo neveiksmingas. Nurodytas procentas pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, ir jo 95 % pasikliautinas intervalas (PI).

‡ Analizei pagal prognostinius veiksnius virusologinis neveiksmingumas apskaičiuotas įvertinus procentą pacientų, turėjusių < 40 kopijų/ml. Skaičiuojant vidutinį CD4 pokytį, virusologinis neveiksmingumas apskaičiuotas įvertinus pradinį duomenis. Raltegraviras 1200 mg 1 kartą per parą ir raltegraviras po 400 mg 2 kartus per parą buvo vartojami kartu su emtricitabinu (+) tenofoviro dizoprokisilio fumaratu

[†] Laikyta, kad nebaigusių tyrimo pacientų gydymas buvo neveiksmingas. Nurodytas procentas pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, ir jo 95 % pasikliautinis intervalas (PI).

[‡] Analizei pagal prognostinius veiksnius virusologinis neveiksmingumas apskaičiuotas įvertinus procentą pacientų, turėjusių < 40 kopijų/ml. Skaičiuojant vidutinį CD4 pokytį, virusologinis neveiksmingumas apskaičiuotas įvertinus pradinius duomenis. Raltegraviras 1200 mg 1 kartą per parą ir raltegraviras po 400 mg 2 kartus per parą buvo vartojami kartu su emtricitabinu (+) tenofoviru dizoprosililio fumaratu.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Nevalgusiems sveikiems savanoriams išgėrus vienkartinę raltegraviro dozę, nustatyta, kad raltegraviras absorbuojamas greitai, jo t_{max} yra maždaug 3 valandos po dozės, išgertos nevalgus. Raltegraviro AUC ir C_{max} dozės ribose nuo 100 mg iki 1 600 mg didėja proporcingai dozei. Raltegraviro $C_{12\text{ val}}$ dozės ribose nuo 100 mg iki 800 mg didėja proporcingai dozei, o dozės ribose nuo 100 mg iki 1 600 mg didėja šiek tiek lėčiau negu didėtų proporcingai dozei.

Vartojant 2 kartus per parą, farmakokinetinė pusiausvyra pasiekama greitai, maždaug per pirmąsias 2 paras. Sprendžiant pagal AUC ir C_{max} , raltegraviras beveik nesikaupia, o $C_{12\text{ val}}$ įrodo, kad šiek tiek kaupiasi. Absoliutusias biologinis raltegraviro prieinamumas nenustatytas.

Raltegraviras (1 200 mg 1 kartą per parą) irgi greitai absorbuojamas ir T_{max} mediana nevalgus būna maždaug 1,5-2 val., taip pat jam būdingas statesnis absorbcijos pikas ir polinkis didesniai C_{max} palyginus su 2 kartus per parą (po vieną 400 mg tabletę) vartojamu raltegraviru. Be to, 600 mg stiprumo raltegraviro, kurio vartojama 1 200 mg (2 x 600 mg) 1 kartą per parą, santykinis biologinis įsisavinamumas yra 21-66 % didesnis negu 400 mg stiprumo raltegraviro. Pasibaigus absorbcijai, šių abiejų raltegraviro stiprumų sisteminė farmakokinetika būna panaši. Pacientams, vartojusiems

1 200 mg raltegraviro 1 kartą per parą, pusiausvyros AUC_{0-24} buvo 53.7 val.· μ M, C_{24} – 75,6 nM, o T_{max} mediana – 1,5 val.

Raltegravirą 400 mg 2 kartus per parą galima gerti valgio metu arba nevalgius. Pagrindinių saugumo ir veiksmingumo tyrimų su ŽIV užsikrėtusiais pacientais metu raltegraviras buvo skiriamas neatsižvelgiant į maistą. Kartotinių raltegraviro dozių skyrimas po vidutiniškai riebaus maisto kliniškai reikšmingu laipsniu raltegraviro AUC nepaveikė, o tik padidino 13 %, lyginant su AUC nevalgius. Raltegraviro $C_{12\text{ val}}$ buvo 66 % didesnė, o C_{max} buvo 5 % didesnė skiriant vidutiniškai riebiai pavalgį, negu nevalgius. Raltegravirą vartojus po labai riebaus maisto, AUC ir C_{max} padidėjo maždaug 2 kartus, $C_{12\text{ val}}$ padidėjo 4,1 karto. Raltegravirą vartojus po neriebaus maisto, AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 46 % ir 52 %, $C_{12\text{ val}}$ iš esmės nepakito. Pasirodė, kad maistas didina farmakokinetikos kintamumą, lyginant su farmakokinetika nevalgius.

Raltegraviro 600 mg tabletės (2 × 600 mg 1 kartą per parą) galima gerti valgio metu arba nevalgius. Tiriant maisto poveikį vienos dozės farmakokinetikai nustatyta, kad riebaus ir lieso maisto įtaka 1200 mg 1 kartą per parą dozės farmakokinetikai yra panaši arba mažesnė negu 400 mg 2 kartus per parą. Liesas maistas, vartotas kartu su 1200 mg raltegraviro 1 kartą per parą, sukėlė $AUC_{0\text{-last}}$ sumažėjimą 42 %, C_{max} sumažėjimą 52 % ir $C_{24\text{ val}}$ sumažėjimą 16 %. Riebus maistas sukėlė $AUC_{0\text{-last}}$ padidėjimą 1,9 %, C_{max} sumažėjimą 28 % ir $C_{24\text{ val}}$ sumažėjimą 12 %.

Apibendrinant, buvo stebėtas didelis raltegraviro farmakokinetikos kintamumas. BENCHMRK 1 ir 2 metu stebėtos $C_{12\text{ val}}$ kintamumo tarp tiriamųjų variacijos koeficientas (VK) buvo 212 %, o vieno tiriamojo VK buvo 122 %. Kintamumo priežastimis gali būti vartojimo kartu su maistu ir kitais vaistiniais preparatais skirtumai.

Pasiskirstymas

Maždaug 83 % raltegraviro susijungia su žmogaus plazmos baltymais, kai jo koncentracija nuo 2 iki 10 mikromolių.

Raltegraviras lengvai prasiskverbia per žiurkių placentą, bet į smegenis pastebimas kiekis nepatenka.

Dviejų klinikinių tyrimų su ŽIV-1 infekuotais pacientais, vartojusiais po 400 mg raltegraviro 2 kartus per parą, metu raltegraviras būdavo lengvai aptinkamas smegenų skystyje. Pirmojo tyrimo (n = 18) metu koncentracijos smegenų skystyje mediana buvo 5,8 % (svyravo nuo 1 iki 53,5 %) atitinkamos koncentracijos plazmoje. Antrojo tyrimo (n = 16) metu, koncentracijos smegenų skystyje mediana buvo 3 % (svyravo nuo 1 iki 61 %) atitinkamos koncentracijos plazmoje. Šios medianų proporcijos yra maždaug nuo 3 iki 6 kartų mažesnės už laisvojo raltegraviro frakciją plazmoje.

Biotransformacija ir šalinimas

Raltegraviro tariamas galutinis pusinio gyvavimo laikas yra maždaug 9 valandos, skaičiuojant pagal daugumą AUC pusinio laiko alfa fazė trumpesnė (maždaug viena valanda). Išgėrus radioaktyviai žymėto raltegraviro dozę, maždaug 51 % dozės pašalinamas su išmatomis, o 32 % – su šlapimu. Išmatose randamas tik raltegraviras, kurio didžioji dalis tikriausiai susidaro hidrolizuojantis raltegraviro gliukuronidams, kurie sekretuojami į tulžį, kaip nustatyta ikiklinikiniuose tyrimuose. Šlapime aptikti du komponentai, vadinami raltegraviru ir raltegraviro gliukuronidu. Jie sudaro atitinkamai maždaug 9 % ir 23 % dozės. Daugiausiai cirkuliavo raltegraviro. Jis sudarė apie 70 % bendrojo radioaktyvumo. Likęs radioaktyvumas plazmoje buvo priskaičiuotas raltegraviro gliukuronidui. Tyrimai, naudojant izoformai selektyvius cheminius inhibitorius ir cDNR skirtas UDP-gliukuronoziltransferazes (UGT), parodė, kad UGT1A1 yra pagrindinis fermentas, atsakingas už raltegraviro gliukuronido susidarymą. Tokiu būdu šie duomenys rodo, kad pagrindinis raltegraviro klirenso žmogaus organizme mechanizmas yra su UGT1A1 susijusi gliukuronidacija.

UGT1A1 polimorfizmas

Palyginus 30 tiriamųjų, turinčių *28/*28 genotipą, su 27 tiriamaisiais, turinčiais įprastą genotipą, AUC geometrinių vidurkių santykis (90 % PI) buvo 1,41 (0,96; 2,09), o $C_{12\text{ val}}$ geometrinių vidurkių santykis

buvo 1,91 (1,43; 2,55). Pacientams, kuriems dėl genetinio polimorfizmo UGT1A1 aktyvumas yra sumažėjęs, dozės koreguoti, manoma, nereikia.

Ypatingos pacientų grupės

Vaikų populiacija

Remiantis farmacinių formų palyginamuoju tyrimu su sveikais suaugusiais savanoriais, vartojamų per burną kramtomųjų tablečių bei granulių geriamajai suspensijai biologinis prieinamumas yra didesnis, nei 400 mg tablečių. Šio tyrimo metu kramtomųjų tablečių vartojimas kartu su labai riebiu maistu sąlygojo vidutiniškai 6 % mažesnę AUC, 62 % mažesnę C_{max} ir 188 % didesnę $C_{12\text{ val}}$, lyginant su vartojimu nevalgius. Kramtomųjų tablečių vartojimas kartu su labai riebiu maistu raltegraviro farmakokinetikos kliniškai reikšmingu laipsniu nepaveikia, taigi, kramtomosios tabletės gali būti vartojamos nepriklausomai nuo valgio. Maisto įtaka farmacinei formai granulės geriamajai suspensijai nebuvo tirta.

5 lentelėje yra išdėstyti farmakokinetikos parametrai pagal kūno masę vartojant 400 mg tabletes, kramtomąsias tabletes bei granules geriamajai suspensijai.

5 lentelė.

Raltegraviro farmakokinetikos rodikliai IMPAACT P1066 tyrimo metu vartojus 4.2 skyriuje nurodytas dozes (išskyrus naujagimius)

Kūno masė	Farmacinė forma	Dozė	N*	Geometrinis vidurkis (%CV†) AUC _{0-12val.} (mkM•val)	Geometrinis vidurkis (%CV†) C _{12val.} (nM)
≥25 kg	Plėvele dengta tabletė	po 400 mg 2 kartus per parą	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥25 kg	Kramtomoji tabletė	Dozavimas pagal kūno masę; žiūrėkite kramtomųjų tablečių dozavimo lenteles	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
nuo 11 iki mažiau kaip 25 kg	Kramtomoji tabletė	Dozavimas pagal kūno masę; žiūrėkite kramtomųjų tablečių dozavimo lenteles	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
nuo 3 iki mažiau kaip 20 kg	Geriamoji suspensija	Dozavimas pagal kūno masę; žiūrėkite granulių geriamajai suspensijai dozavimo lenteles	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)
*Pacientų, kuriems vartojant galutinę rekomenduojamąją dozę buvo nustatyti intensyvios farmakokinetikos (FK) rezultatai, skaičius.					
†Geometrinis variacijos koeficientas.					

Senyvi pacientai

Amžius (visose tirtose ribose) kliniškai reikšmingos įtakos raltegraviro (400 mg 2 kartus per parą) farmakokinetikai neturėjo. Atliekant raltegraviro 1 200 mg (2 x 600 mg) dozės, vartojamos 1 kartą per parą, tyrimą ONCEMRK, kliniškai reikšmingos amžiaus (visose tirtose ribose) įtakos farmakokinetikai taip pat nenustatyta.

Lytis, rasė, etninė grupė ir kūno svoris

Kliniškai svarbių raltegraviro, vartojamo po 400 mg 2 kartus per parą, farmakokinetikos suaugusių pacientų organizme skirtumų, susijusių su lytimi, rase, etnine grupe ar kūno svoriu, nebuvo; kliniškai reikšmingos šių faktorių įtakos raltegraviro farmakokinetikai nenustatyta. Populiacinė farmakokinetikos analizė taip pat parodė, kad lyties, rasės, etninės grupės ir kūno svorio įtaka raltegraviro 1 200 mg (2 x 600 mg) dozės, vartojamos 1 kartą per parą, farmakokinetikai kliniškai nereikšminga.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nepakitusio vaistinio preparato inkstų klirensas nėra svarbus šalinimo kelias. Tarp suaugusių pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas, ir sveikų savanorių kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų nebuvo (žr. 400 mg tablečių, vartojamų 2 kartus per parą, PCS 4.2 skyrių). Kadangi nežinoma, kiek raltegraviro gali būti pašalinta dializės metu, šį vaistinį preparatą reikia vengti vartoti prieš dializės procedūrą. Sutrikusios inkstų funkcijos įtaka raltegraviro (1200 mg 1 kartą per parą) farmakokinetikai netirta, tačiau remiantis 400 mg tablečių, vartojamų 2 kartus per parą, duomenimis, kliniškai reikšmingos įtakos nereikėtų tikėtis.

Sutrikusi kepenų funkcija

Raltegraviras daugiausia šalinamas gliukuronidacijos kepenyse būdu. Tarp suaugusių pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumas, ir sveikų savanorių kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų nebuvo. Sunkaus kepenų nepakankamumo poveikis raltegraviro farmakokinetikai netirtas (žr. 400 mg tablečių, vartojamų 2 kartus per parą, PCS 4.2 ir 4.4 skyrius). Sutrikusios kepenų funkcijos įtaka raltegraviro (1 200 mg 1 kartą per parą) farmakokinetikai netirta, tačiau remiantis 400 mg tablečių, vartojamų 2 kartus per parą, duomenimis, lengvai ar vidutiniškai sutrikusios kepenų funkcijos įtaka neturėtų būti reikšminga.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai raltegraviro toksinio poveikio tyrimai, įskaitant įprastinius saugumo farmakologijos, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio vystymuisi ir brendimui, buvo atlikti su pelėmis, žiurkėmis, šunimis ir triušiais. Poveikiai esant ekspozicijai, kuri pakankamai viršijo klinikinę ekspoziciją, specifinio pavojaus žmogui neparodė.

Mutageniškumas

Mutageniškumo ar genotoksiškumo įrodymų *in vitro* nepastebėta tiriant mikrobinės mutagenezės (*Ames*) testu, *in vitro* DNR irimo šarminės eliuacijos tyrimu bei *in vitro* ir *in vivo* chromosomų aberacijos tyrimuose.

Kancerogeniškumas

Raltegraviro kancerogeniškumo tyrimas su pelėmis neparodė jokios kancerogeniškumo galimybės. Davus didžiausias dozes, 400 mg/kg per parą patelėms ir 250 mg/kg per parą patinėliams, sisteminė ekspozicija buvo panaši kaip nuo klinikinės dozės – 1 200 mg 1 kartą per parą. Žiurkių patelėms nosies ir (arba) nosiaryklės navikai (žvyninių ląstelių karcinoma) buvo nustatyti davus 300 ir 600 mg/kg per parą ir patinėliams – 300 mg/kg per parą. Ši neoplazija galėjo atsirasti dėl vietinio vaisto atsidėjimo ir (arba) aspiracijos ant nosies ir (arba) nosiaryklės gleivinės vaistą įvedant pro skrandžio zondą ir po to sekančio lėtinio dirginimo ir uždegimo; jos reikšmė numatomam klinikiniam vartojimui turėtų būti nedidelė. Nepageidaujamo poveikio nesukeliančios dozės sukelta sisteminė ekspozicija buvo panaši į susidarantią vartojant klinikinę dozę – 1 200 mg 1 kartą per parą. Standartiniai genotoksiškumo tyrimai įvertinti mutageniškumą ir klastogeniškumą buvo neigiami.

Toksinis poveikis vystymuisi

Toksinio poveikio vystymuisi tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais raltegraviras nebuvo teratogeniškas. Šiek tiek padidėjo pridėtinių šonkaulių (tai yra normalaus vystymosi proceso variantas) dažnis žiurkių patelių vaisiams, kai raltegraviro ekspozicija patelėms buvo maždaug 4,4 karto didesnė nei susidaranti žmogui vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę (ŽRD), vertinant pagal AUC_{0-24 val.} Paveikus 3,4 karto didesne ekspozicija negu žmogui vartojant ŽRD, poveikio vystymuisi nepastebėta. Panašių radinių triušiams nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

- mikrokristalinė celiuliozė
- hipromeliozė 2910
- magnio stearatas
- kroskarmeliozės natrio druska

Tabletės plėvelė

- laktozė monohidratas
- hipromeliozė 2910
- titano dioksidas
- triacetinas
- geltonasis geležies oksidas
- juodasis geležies oksidas

Be to, tabletėje gali būti karnaubo vaško pėdsakų.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikykite buteliuką sandariai uždarytą, su džiovikliu, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, indukcinė plomba ir silikagelio džioviklio.

Būna dviejų dydžių pakuotės: 1 buteliukas, kuriame yra 60 tablečių, ir dauginė pakuotė, kurioje yra 180 (3 buteliukai po 60) tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. gruodžio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. gegužės 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 25 mg kramtomosios tabletės
ISENTRESS 100 mg kramtomosios tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kramtomojoje tabletėje yra 25 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).
Kiekvienoje kramtomojoje tabletėje yra 100 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas, 25 mg tabletėje

Kiekvienoje kramtomojoje tabletėje yra iki: 0,54 mg fruktozės, 0,47 mg aspartamo (E 951), 3,5 mg sacharozės ir 1,5 mg sorbitolio (E 420).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas, 100 mg tabletėje

Kiekvienoje kramtomojoje tabletėje yra iki: 1,07 mg fruktozės, 0,93 mg aspartamo (E 951), 7 mg sacharozės ir 2,9 mg sorbitolio (E 420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kramtomoji tabletė

Kramtomoji tabletė (25 mg)

Blyškiai geltona, apvali kramtomoji tabletė, kurios vienoje pusėje yra MSD įmonės logotipas, kitoje – žyma „473“.

Kramtomoji tabletė (100 mg)

Blyškos oranžinės spalvos, ovali kramtomoji tabletė su vagele, vienoje vagelės pusėje yra MSD įmonės logotipas, kitoje – žyma „477“, o priešinga tabletės pusė yra su vagele.
Tabletę galima padalyti į lygias 50 mg dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ISENTRESS kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais skiriamas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijai gydyti (žr. 4.2, 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

ISENTRESS reikia skirti kartu su kitu aktyviu antiretrovirusiniu gydymu (ARG) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didžiausia kramtomųjų tablečių dozė yra po 300 mg du kartus per parą.

Šio vaistinio preparato farmacinių formų farmakokinetinės savybės yra skirtingos, todėl 400 mg ir 600 mg tablečių negalima keisti nei kramtomosiomis tabletėmis, nei granulėmis geriamajai suspensijai (žr. 5.2 skyrių). Su ŽIV užsikrėtusiais suaugusiaisiais ir paaugliais (nuo 12 iki 18 metų amžiaus) kramtomosios tabletės ir granulės geriamajai suspensijai nebuvo tirtos.

Vaikų populiacija

Bent 11 kg sveriantiems vaikams didžiausia kramtomųjų tablečių dozė yra po 300 mg du kartus per parą, ji apskaičiuojama pagal kūno masę, kaip nurodyta 1 ir 2 lentelėse. Yra tiekiamos 25 mg ir 100 mg (su vagele) stiprumų kramtomosios tabletės.

Nedaug duomenų, kuriais paremtos šios dozavimo rekomendacijos, rasite 5.2 skyriuje.

1 lentelė

Mažiausiai 25 kg sveriantiems vaikams rekomenduojama ISENTRESS kramtomųjų tablečių dozė*

Kūno masė (kg)	Dozė	Kramtomųjų tablečių skaičius
nuo 25 iki mažiau kaip 28	po 150 mg du kartus per parą	po 1,5 x 100 mg [†] du kartus per parą
nuo 28 iki mažiau kaip 40	po 200 mg du kartus per parą	po 2 x 100 mg du kartus per parą
mažiausiai 40	po 300 mg du kartus per parą	po 3 x 100 mg du kartus per parą
*Kramtomųjų tablečių dozavimo pagal kūno masę rekomendacijos yra pagrįstos apytiksliai po 6 mg/kg du kartus per parą doze (žr. 5.2 skyrių).		
[†] 100 mg kramtomąją tabletę galima padalyti į dvi lygias 50 mg dozes. Vis dėlto, jeigu tik įmanoma, tablečių laužymo reikia vengti.		

Dozavimas pagal kūno masę vyresniems nei 4 savaičių bei sveriantiems daugiau nei 3 kg, bet mažiau nei 25 kg, vaikams yra pateiktas 2 lentelėje.

Nuo 11 iki 20 kg sveriantiems pacientams galima skirti arba kramtomąsias tabletes, arba geriamąją suspensiją, kaip nurodyta 2 lentelėje. Pacientas gali vartoti geriamąją suspensiją, kol jo kūno masė išlieka mažesnė nei 20 kg. Atitinkamą dozavimą žiūrėkite 2 lentelėje (žr. 5.1 skyrių).

2 lentelė

Rekomenduojama ISENTRESS granulių geriamajai suspensijai ir kramtomųjų tablečių dozė vaikams nuo 4 savaičių amžiaus, sveriantiems 3-25 kg *

Kūno svoris (kg)	Suspensijos tūris, kurį reikia išgerti (dozė)	Kramtomųjų tablečių skaičius
nuo 3 iki < 4	po 2,5 ml (25 mg) 2 kartus per parą	
nuo 4 iki < 6	po 3 ml (30 mg) 2 kartus per parą	
nuo 6 iki < 8	po 4 ml (40 mg) 2 kartus per parą	
nuo 8 iki < 11	po 6 ml (60 mg) 2 kartus per parą	
nuo 11 iki < 14 [†]	po 8 ml (80 mg) 2 kartus per parą	po 3x25 mg 2 kartus per parą
nuo 14 iki < 20 [†]	po 10 ml (100 mg) 2 kartus per parą	po 1x100 mg 2 kartus per parą
nuo 20 iki < 25		po 1,5x100 mg [‡] 2 kartus per parą
* Kramtomųjų tablečių ir geriamosios suspensijos, vartojamos su 10 ml vandens, dozavimo pagal kūno svorį rekomendacijos pritaikytos maždaug 6 mg/kg 2 kartus per parą dozei (žr. 5.2 skyrių).		
[†] Jei kūno svoris nuo 11 iki 20 kg, galima skirti bet kurią farmacinę formą.		
Pastaba: kramtomosios tabletės tiekiamos 25 mg ir 100 mg stiprumų.		
[‡] 100 mg kramtomąją tabletę galima padalyti į dvi lygias 50 mg dozes.		
Vis dėlto, jeigu tik įmanoma, tablečių laužymo reikia vengti.		

Neišnešiotiems naujagimiams duomenų nėra. Jiems vartoti ISENTRESS nerekomenduojama.

Pacientams reikia paaiškinti, kad reguliariai lankytųsi pas gydytoją, nes vaikui augant reikės koreguoti ISENTRESS dozę.

Kitos farmacinės formos ir stiprumai

Be to, tiekiamos ISENTRESS 400 mg tabletės ir granulės geriamajai suspensijai. Daugiau informacijos apie dozavimą rasite 400 mg tablečių ir granulių geriamajai suspensijai PCS. Raltegraviro saugumas ir veiksmingumas neišnešiotiems (< 37 savaičių gestacinio amžiaus) ir gimusiems mažo (< 2 000 g) svorio naujagimiams neištirti. Šiai populiacijai duomenų nėra ir dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Be to, gaminamos ISENTRESS 600 mg tabletės, skirtos vartoti 1 200 mg (2 tabletes po 600 mg) 1 kartą per parą suaugusiems ir ≥ 40 kg sveriantiems vaikams, kurie anksčiau nebuvo gydyti, arba kurie turi virusologinį slopinimą po pradinio gydymo 400 mg ISENTRESS 2 kartus per parą. Daugiau dozavimo informacijos pateikiama 600 mg tablečių preparato charakteristikų santraukoje.

Senyvi pacientai

Apie raltegraviro skyrimą senyviems pacientams informacijos yra nedaug (žr. 5.2 skyrių). Dėl to šiems pacientams ISENTRESS skirti reikia atsargiai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Raltegraviro saugumas ir veiksmingumas netirtas pacientams, kuriems buvo sunkūs kepenų sutrikimai, todėl pacientams, kurių kepenų funkcija labai pablogėjusi, ISENTRESS reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

ISENTRESS kramtomąsias tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Pacientams reikia paaiškinti, kad šiuolaikinis antiretrovirusinis gydymas ŽIV neišgydo bei neįrodyta, kad jis apsaugo nuo ŽIV perdavimo kitiems žmonėms per kraują.

Raltegraviras turi sąlyginai žemą genetinį barjerą atsparumui. Todėl, kai tik įmanoma, raltegravirą reikia skirti su dviem kitais veikliais ARG preparatais, kad būtų sumažintas galimas virusologinis nepakankamumas ir atsparumo išsivystymas (žr. 5.1 skyrių).

Anksčiau negydytų pacientų klinikinio tyrimo duomenys apie raltegraviro vartojimą apsiriboja deriniu su dviem nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) (emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu).

Depresija

Pacientams, o ypač jau sirgusiems depresija ar kita psichikos liga, buvo pastebėta depresija, įskaitant mintis apie savižudybę ir bandymus nusižudyti. Depresija ar psichikos liga sirgusiems pacientams ši vaistinių preparatų skirti reikia atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Raltegraviro saugumas ir veiksmingumas netirtas su pacientais, kuriems buvo sunkūs kepenų sutrikimai, todėl pacientams, kurių kepenų funkcija labai pablogėjusi, raltegravirą reikia skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems prieš gydymą yra kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant lėtinį hepatitą, sudėtinės antiretrovirusinės terapijos metu yra padidėjęs kepenų funkcijos anomalijų dažnis, todėl jie turi būti stebimi remiantis įprasta praktika. Jei tokiems pacientams atsiranda kepenų ligos pasunkėjimo įrodymų, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo laikinai ar visiškai nutraukti.

Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gydomiems sudėtine antiretrovirusine terapija, yra padidėjęs sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reakcijų pavojus.

Osteonekrozė

Nors ir manoma, kad yra daug etiologinių faktorių (tarp jų ir kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunki imunosupresija, didesnis kūno masės indeksas), būtent pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gydomiems sudėtine antiretrovirusine terapija, buvo pastebėti kaulų nekrozės atvejai. Pacientams reikia patarti, kad kreiptųsi į medikus konsultacijos, jei pajustų sąnarių dieglius ir skausmą, sąnarių sustingimą ar pasidarytų sunku judėti.

Imuniteto reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuniteto deficitas, pradėdant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali kilti uždegiminė reakcija į asimptomius ar likutinius oportunistinius patogenus ir nulemti sunkias kliniškes būkles arba simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebimos pirmąsias savaites ar mėnesius po SARG pradžios. Susiję pavyzdžiai yra citomegaloviruso sukeltas tinklainės uždegimas, generalizuota ir (arba) židininė mikobakterijų infekcija bei *Pneumocystis jiroveci* (seniau vadintas *Pneumocystis carinii*) sukeltas plaučių uždegimas. Reikia įvertinti visus uždegimo simptomus ir, jei reikia, pradėti gydymą.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuniteto reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Antacidiniai vaistiniai preparatai

Raltegraviro vartojimas kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ar magnio, sumažina raltegraviro koncentraciją plazmoje. Raltegraviro vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Rifampicinas

Raltegravirą kartu su stipriais uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT) 1A1 induktoriais (pvz., rifampicinu) skirti reikia atsargiai. Rifampicinas sumažina raltegraviro kiekį plazmoje, poveikis raltegraviro veiksmingumui neaiškus. Vis dėlto jei vartoti kartu su rifampicinu reikia, galima apsvarstyti, ar nevertėtų suaugusiems raltegraviro dozę padvigubinti. Duomenų, kuriais būtų galima vadovautis skiriant raltegravirą kartu su rifampicinu jaunesniems kaip 18 metų pacientams, nėra (žr. 4.5 skyrių).

Miopatija ir rabdomiolizė

Buvo pastebėti miopatijos ir rabdomiolizės atvejai. Pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi nustatyta miopatija arba rabdomiolizė arba yra padidėjęs jų pavojus, pavyzdžiui, pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, žinomai galinčių sąlygoti minėtas būkles, ISENTRESS reikia skirti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkios odos ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Sunkios, galimai pavojingos gyvybei ar mirtinos odos reakcijos buvo pastebėtos pacientams, daugumoje atvejų vartojusiems raltegravirą kartu su kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su šiomis reakcijomis. Jos buvo *Stevens-Johnson* sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės atvejai. Be to, buvo pastebėtos padidėjusio jautrumo reakcijos, apibūdintos kaip išbėrimas, bendrieji organizmo sutrikimai ir kartais organų disfunkcija, įskaitant kepenų nepakankamumą. Jeigu pasireiškia sunkios odos reakcijos ar padidėjusio jautrumo reakcijos požymiai ar simptomai (įskaitant, bet neapsiribojant, sunkų išbėrimą ar išbėrimą kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių diegliais, pūslelėmis, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, hepatitu, eozinofilija, angioedema), raltegraviro ir kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazes, ir pradėti taikyti atitinkamą gydymą. Atsiradus sunkiam išbėrimui, vėlavimas nutraukti raltegraviro ar kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą gali sąlygoti gyvybei pavojingas reakcijas.

Išbėrimas

Anksčiau gydytus pacientus, vartojusius derinius su raltegraviru ir darunaviru, išbėrė dažniau negu vartojusius raltegravirą be darunaviro ar darunavirą be raltegraviro (žr. 4.8 skyrių).

25 mg kramtomoji tabletė

Fruktozė

Šio vaistinio preparato tabletėje yra iki 0,54 mg fruktozės.
Fruktozė gali pažeisti dantis.

Sorbitolis

Šio vaistinio preparato tabletėje yra iki 1,5 mg sorbitolio (E 420).
Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.

Aspartamas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra aspartamo (E 951), fenilalanino šaltinio. Kiekvienoje 25 mg kramtomosios tabletėje yra iki 0,47 mg aspartamo, tai atitinka iki 0,05 mg fenilalanino. Jis gali būti kenksmingas pacientams, sergantiems fenilketonurija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Sacharozė

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 25 mg kramtomosios tabletėje yra iki 3,5 mg sacharozės.
Gali kenkti dantis.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

100 mg kramtomoji tabletė

Fruktozė

Šio vaistinio preparato tabletėje yra iki 1,07 mg fruktozės.
Fruktozė gali pažeisti dantis.

Sorbitolis

Šio vaistinio preparato tabletėje yra iki 2,9 mg sorbitolio (E 420).
Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.

Aspartamas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra aspartamo (E 951), fenilalanino šaltinio. Kiekvienoje 100 mg kramtomojoje tabletėje yra iki 0,93 mg aspartamo, tai atitinka iki 0,10 mg fenilalanino. Jis gali būti kenksmingas pacientams, sergantiems fenilketonurija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Sacharozė

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 100 mg kramtomojoje tabletėje yra iki 7 mg sacharozės.
Gali kenkti dantis.
Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tyrimų *in vitro* duomenimis, raltegraviras nėra citochromo P450 (CYP) fermentų substratas, neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A, neslopina UDF-gliukuronoziltransferazių (UGT) 1A1 ir 2B7, neindukuoja CYP3A4 bei neslopina veikiant P glikoproteinui vykstančio pernešimo. Remiantis šiais duomenimis nesitikima, kad raltegraviras paveiktų vaistinių preparatų farmakokinetiką, kurie yra šių fermentų ar P-glikoproteino substratai.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, raltegraviras daugiausiai šalinamas metabolizuojant su UGT1A1 susijusiu gliukuronidacijos keliu.

Stebėtas žymus raltegraviro farmakokinetikos kintamumas tarp pacientų ir vieno paciento organizme.

Raltegraviro poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu raltegraviras kliniškai reikšmingo poveikio etravirino, maraviroko, tenofoviro dizoproksilio fumarato, hormoninių kontraceptikų, metadono, midazolamo ar bocepreviro farmakokinetikai neturėjo.

Kai kurių tyrimų metu raltegraviro vartojimas kartu su darunaviru sąlygojo vidutinišką darunaviro koncentracijos plazmoje sumažėjimą, tačiau šio poveikio mechanizmas nėra žinomas. Vis dėlto raltegraviro poveikis darunaviro koncentracijai plazmoje neatrodo klinikiškai požūriu reikšmingas.

Kitų vaistinių preparatų poveikis raltegraviro farmakokinetikai

Atsižvelgiant į tai, kad raltegravirą daugiausia metabolizuoja UGT1A1, skirti raltegravirą kartu su kitais stipriais UGT1A1 induktoriais, pvz., rifampicinu, reikia atsargiai. Rifampicinas sumažina

raltegraviro kiekį plazmoje, poveikis raltegraviro veiksmingumui neaiškus. Vis dėlto jei vartoti kartu su rifampicinu reikia, galima apsvarstyti, ar nevertėtų suaugusiesiems raltegraviro dozę padvigubinti. Duomenų, kuriais būtų galima vadovautis skiriant raltegravirą kartu su rifampicinu jaunesniems kaip 18 metų pacientams, nėra (žr. 4.4 skyrių). Kitų stiprių vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų induktorių, tokių kaip fenitoinas ar fenobarbitalis, poveikis UGT1A1 yra nežinomas. Ne tokie stiprūs induktoriai (pvz., efavirenzas, nevirapinas, etravirinas, rifabutinas, gliukokortikoidai, jonažolės preparatai, pioglitazonas) gali būti skiriami kartu su rekomenduojama raltegraviro doze.

Raltegravirą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra žinomi kaip stiprūs UGT1A1 slopintojai (pvz., atazanaviru), gali padidėti raltegraviro koncentracija plazmoje. Mažiau stiprūs UGT1A1 inhibitoriai (pvz., indinaviras, sakvinaviras) taip pat gali padidinti raltegraviro koncentraciją plazmoje, tačiau, palyginti su atazanaviru, poveikis mažesnis. Be to, raltegraviro kiekį plazmoje gali padidinti tenofoviro dizoproksilio fumaratas, tačiau šio poveikio mechanizmas nežinomas (žr. 3 lentelę). Klinikiniuose tyimuose didžioji dalis pacientų vartojo atazanavirą ir (arba) tenofoviro dizoproksilio fumaratą, šiuos abu vaistinius preparatus, padidinančius raltegraviro koncentraciją plazmoje, optimizuotos foninės terapijos (angl. *optimized background therapy*, OBT) režimo metu. Stebėtas saugumo pobūdis pacientams, vartojusiems atazanavirą ir (arba) tenofoviro dizoproksilio fumaratą, buvo panašus į šių vaistinių preparatų nevartojusių pacientų saugumo pobūdį, todėl dozės koreguoti nereikia.

Raltegraviro vartojimas kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra divalenčio metalo katijonų, dėl chelatų susidarymo gali sumažinti raltegraviro absorbciją bei sąlygoti raltegraviro koncentracijos plazmoje sumažėjimą. Antacidinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, vartojimas nepraėjus bent 6 valandoms po raltegraviro išgėrimo reikšmingai sumažino raltegraviro koncentraciją plazmoje. Dėl to raltegravirą vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, nerekomenduojama. Raltegravirą vartojant kartu su antacidiniu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje buvo kalcio karbonato, raltegraviro koncentracija plazmoje sumažėjo, tačiau ši sąveika nelaikoma kliniškai reikšminga. Dėl to raltegravirą vartojant kartu su antacidiniu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra kalcio karbonato, dozės koreguoti nereikia.

Raltegraviro vartojimas kartu su kitais skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais (pvz., omeprazolu ar famotidinu) gali padidinti raltegraviro absorbcijos greitį bei raltegraviro koncentraciją plazmoje (žr. 3 lentelę). III fazės klinikinio tyrimo metu saugumo pobūdis pacientams, vartojusiems protonų siurblio inhibitorių ar H₂ antagonistų, ir šių rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų nevartojusiems pacientams buvo panašus. Dėl to, vartojant protonų siurblio inhibitorių ar H₂ antagonistų, dozės koreguoti nereikia.

Visi sąveikos tyrimai atlikti suaugusiesiems.

3 lentelė
Farmakokinetinės sąveikos duomenys suaugusiesiems

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Proteazių inhibitoriai (PI)</i>		
atazanaviras/ritonaviras (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 41 % raltegraviro C _{12 val.} ↑ 77 % raltegraviro C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
tipranaviras/ritonaviras (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 24 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 55 % raltegraviro C _{max} ↓ 18 %	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
	(UGT1A1 indukcija)	
<i>Nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
efavirenzas (vieną kartą per parą 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 36 % raltegraviro C _{12 val} ↓ 21 % raltegraviro C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
etravirinas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 10 % raltegraviro C _{12 val} ↓ 34 % raltegraviro C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 indukcija) etravirino AUC ↑ 10 % etravirino C _{12 val} ↑ 17 % etravirino C _{max} ↑ 4 %	Raltegraviro arba etravirino dozės koreguoti nereikia.
<i>Nukleozidų ir (arba) nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Tenofoviro dizoproksilio fumaratas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 49 % raltegraviro C _{12 val} ↑ 3 % raltegraviro C _{max} ↑ 64 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) tenofoviro AUC ↓ 10 % tenofoviro C _{24 val} ↓ 13 % tenofoviro C _{max} ↓ 23 %	Raltegraviro arba tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.
<i>CCR5 inhibitoriai</i>		
maravirokas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 37 % raltegraviro C _{12 val} ↓ 28 % raltegraviro C _{max} ↓ 33 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) maraviroko AUC ↓ 14 % maraviroko C _{12 val} ↓ 10 % maraviroko C _{max} ↓ 21 %	Raltegraviro arba maraviroko dozės koreguoti nereikia.
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI PRIEŠ HCV		
<i>NS3/4A proteazės inhibitoriai (PI)</i>		
bocepreviras (vienkartinė raltegraviro 400 mg dozė)	raltegraviro AUC ↑ 4 % raltegraviro C _{12val} ↓ 25 % raltegraviro C _{max} ↑ 11 % (sąveikos mechanizmas nežinomas)	Raltegraviro arba bocepreviro dozės koreguoti nereikia.
ANTIMIKROBINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Antimikobakteriniai</i>		
rifampicinas (vieną kartą per parą 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 40 % raltegraviro C _{12 val} ↓ 61 % raltegraviro C _{max} ↓ 38 %	Rifampicinas sumažina raltegraviro kiekį plazmoje. Jeigu vartojimo kartu su rifampicinu išvengti

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
	(UGT1A1 indukcija)	negalima, tai galima svarstyti galimybę padvigubinti raltegraviro dozę (žr. 4.4 skyrių).
RAMINAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
midazolamas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	midazolamo AUC ↓ 8 % midazolamo C _{max} ↑ 3 %	Raltegraviro arba midazolamo dozės koreguoti nereikia. Šie rezultatai rodo, kad raltegraviras nėra nei CYP3A4 induktorius, nei slopintojas, todėl nesitikima, kad raltegraviras paveiktų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, farmakokinetiką.
ANTACIDINIAI VAISTINIAI PREPARATAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA METALŲ KATIJONŲ		
antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio hidroksido (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 49 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 63 % raltegraviro C_{max} ↓ 44 % <u>Pavartojus likus 2 valandoms iki raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 51 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 56 % raltegraviro C_{max} ↓ 51 % <u>Pavartojus praėjus 2 valandoms po raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 30 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 57 % raltegraviro C_{max} ↓ 24 % <u>Pavartojus likus 6 valandoms iki raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 13 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 50 % raltegraviro C_{max} ↓ 10 % <u>Pavartojus praėjus 6 valandoms po raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 11 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 49 % raltegraviro C_{max} ↓ 10 % (metalo katijonų chelatų susidarymas)	Antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, sumažina raltegraviro koncentraciją plazmoje. Raltegraviro vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, nerekomenduojama.
antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra kalcio karbonato (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 55 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 32 % raltegraviro C_{max} ↓ 52 %	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
	(metalo katijonų chelatų susidarymas)	
Kiti METALŲ KATIJONAI		
Geležies druskos	Tikėtina: raltegraviro AUC ↓ (metalo katijonų chelatų susidarymas)	Tikėtina, kad kartu skiriant geležies druskų sumažės raltegraviro koncentracija plazmoje; šį poveikį galima sumažinti geležies druskų vartojant bent dviejų valandų intervalu nuo raltegraviro skyrimo.
H₂ RECEPTORIŲ BLOKATORIAI IR PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
omeprazolas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 37 % raltegraviro C _{12 val.} ↑ 24 % raltegraviro C _{max} ↑ 51 % (padidėjęs tirpumas)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
famotidinas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 44 % raltegraviro C _{12 val.} ↑ 6 % raltegraviro C _{max} ↑ 60 % (padidėjęs tirpumas)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolis Norelgestrominas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	Etinilestradiolio AUC ↓ 2 % Etinilestradiolio C _{max} ↑ 6 % Norelgestromino AUC ↑ 14 % Norelgestromino C _{max} ↑ 29 %	Raltegraviro arba hormoninių kontraceptikų (kurių sudėtyje yra estrogeno ir (arba) progesterono) dozės koreguoti nereikia.
OPIOIDINIAI ANALGETIKAI		
metadonas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	metadono AUC ↔ metadono C _{max} ↔	Raltegraviro arba metadono dozės koreguoti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie raltegraviro kramtomųjų tablečių vartojimą nėštumo metu nėra. Daug duomenų apie nėščias moteris, pirmuoju nėštumo trimestru vartojusių raltegraviro po 400 mg dozę du kartus per parą (prospektyviniai duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių), nerodo raltegraviro toksinio poveikio apsigimimams. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Vidutinis duomenų kiekis apie nėščias moteris, antruoju ir (arba) trečiuoju nėštumo trimestrais vartojusių raltegraviro po 400 mg dozę du kartus per parą (prospektyviniai duomenys apie 300 – 1 000 nėštumų baigčių) nerodo padidėjusios toksinio poveikio rizikos vaisiui ar naujagimiui.

Raltegraviro kramtomųjų tablečių nėštumo metu galima vartoti tik tuomet, jeigu tikėtina nauda viršija galimą riziką vaisiui. Dozavimo rekomendacijos nurodytos 4.2 skyriuje.

Antiretrovirusinio gydymo nėštumo metu registras (angl. Antiretroviral Pregnancy Registry)

Norint stebėti baigtis motinai ir vaisiui, jei nėščia pacientė netyčia pavartojo raltegraviro, buvo įkurtas Antiretrovirusinio gydymo nėštumo metu registras. Gydytojai yra skatinami registruoti pacientės šiame registre.

Įprastai sprendžiant, ar nėščiai moteriai paskirti antiretrovirusinį gydymą nuo ŽIV infekcijos ir tokiu būdu sumažinti vertikalios ŽIV perdavimo naujagimiui pavojų, kad būtų galima apibrėžti saugumą vaisiui, reikia turėti omenyje tyrimų su gyvūnais bei klinikinės nėščiųjų gydymo patirties duomenis.

Žindymas

Raltegraviras / metabolitai išsiskiria į motinos pieną tokiais kiekiais, kad galima tikėtis poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams. Turimi farmakodinamikos ir toksikologijos gyvūnų organizme tyrimų duomenys rodo raltegraviro ar jo metabolitų patekimą į pieną (išsamiau žr. 5.3 skyriuje).

Rizikos naujagimiui ar kūdikiui atmesti negalima.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Žiurkių patinėliams ir patelėms skiriant iki 600 mg/kg per parą dozes, kurios sąlygojo 3 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms rekomenduojamos vartoti dozės, poveikio vaisingumui nebuvo stebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kai kuriuos pacientus gydant deriniais, kurių sudėtyje buvo raltegraviro, buvo pastebėtas svaigulys. Svaigulys gali paveikti kai kurių pacientų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo pobūdžio santrauka

Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu anksčiau negydyti (N = 547) ir anksčiau gydyti (N = 462) suaugusieji vartojo po 400 mg raltegraviro du kartus per parą kartu su fiksuotais arba optimizuotais pagrindinio gydymo deriniais iki 96 savaičių laikotarpiu. Dar 531 anksčiau negydytas suaugęs pacientas vartojo po 1200 mg raltegraviro kartą per parą kartu su emtricitabinu ir tenofoviru dizoproksilio fumaratu iki 96 savaičių laikotarpiu. Žr. 5.1 skyrių.

Gydymo metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, pykinimas ir pilvo skausmas. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo imuniteto atsistatymo sindromas ir išbėrimas. Klinikinių tyrimų metu dėl nepageidaujamų reakcijų raltegraviro vartojimą nutraukė 5 % ar mažiau pacientų.

Rabdomiolizė buvo sunki nepageidaujama reakcija, nedažnai užfiksuota vartojant į rinką pateiktą raltegravirą po 400 mg du kartus per parą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurias tyrėjai laikė priežastiniu ryšiu susijusiomis su raltegraviru (vartotu atskirai arba kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais), bei nustatytos vaistinių preparatų pateikimas į rinką, žemiau pateikiamos pagal organų sistemų grupes. Dažnis apibrėžtas kaip dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Dažnis	Raltegraviro nepageidaujamos reakcijos (vartojant jį vieną arba kartu su kitu ARG)
Infekcijos ir infestacijos	nedažnas	lytinių organų pūslelinė, folikulitas, gastroenteritas, paprastoji pūslelinė, herpes viruso sukelta infekcija, juostinė pūslelinė, gripas, limfmazgių pūlinys, užkrečiamasis moliuskas, nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	nedažnas	odos papiloma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	nedažnas	anemija, geležies stokos mažakraujystė, limfmazgių skausmas, limfadenopatija, neutropenija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	nedažnas	imuniteto atsistatymo sindromas, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui, padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	dažnas	apetito sumažėjimas
	nedažnas	išsekimas, cukrinis diabetas, dislipidemija, hipercholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, apetito padidėjimas, polidipsija, kūno riebalų sutrikimas
Psichikos sutrikimai	dažnas	nenormalūs sapnai, nemiga, košmariški sapnai, nenormalus elgesys, depresija
	nedažnas	psichikos sutrikimai, mėginimas nusižudyti, nerimas, sumišimo būseną, depresinė nuotaika, didžioji depresija, vidurinioji nemiga, nuotaikos pakitimas, panikos ataka, miego sutrikimas, mintys apie savižudybę, savižudiškas elgesys (ypač pacientams, kurie sirgo psichikos liga)
Nervų sistemos sutrikimai	dažnas	galvos svaigimas, galvos skausmas, psichomotorinis hiperaktyvumas
	nedažnas	amnezija, riešo kanalo tunelinis sindromas, pažinimo sutrikimas, dėmesio sutrikimas, posturalinis galvos svaigimas, disgeuzija, hipersomnija, hipestezija, letargija, atminties sutrikimas, migrena, periferinė neuropatija, parastezija, mieguistumas, įtampos tipo galvos skausmas, drebulys, blogas miegas
Akių sutrikimai	nedažnas	regėjimo pablogėjimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	dažnas	galvos svaigimas
	nedažnas	spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	nedažnas	palpitacijos, sinusinė bradikardija, skilvelinės ekstrasistolės
Kraujagyslių sutrikimai	nedažnas	karščio pylimas, hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	nedažnas	disfonija, kraujavimas iš nosies, nosies užburkimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Raltegraviro nepageidaujamos reakcijos (vartojant jį vieną arba kartu su kitu ARG)
Virškinimo trakto sutrikimai	dažnas	pilvo pūtimas, pilvo skausmas, viduriavimas, meteorizmas, pykinimas, vėmimas, nevirškinimas
	nedažnas	gastritas, nemalonus pojūtis pilvo srityje, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo skausmingumas, nemalonus pojūtis išangės ir tiesiosios žarnos srityje, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, nemalonus pojūtis epigastriume, erozinis duodenitas, raugėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, dantenų uždegimas, liežuvio uždegimas, skausmingas rijimas, ūminis pankreatitas, pepsinė opa, kraujavimas iš tiesiosios žarnos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	nedažnas	hepatitas, kepenų steatozė, alkoholinis hepatitas, kepenų veiklos nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažnas	išbėrimas
	nedažnas	aknė, nuplikimas, akneiforminis dermatitas, sausa oda, eritema, veido išsekimas, per didelis prakaitavimas, lipoatrofija, įgyta lipodistrofija, lipohipertrofija, naktinis prakaitavimas, niežulys, išplitęs niežulys, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, niežintis išbėrimas, odos pažeidimas, dilgėlinė, kseroderma, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, vaisto sukeltas išbėrimas kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. DRESS sindromas)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	nedažnas	sąnarių skausmas, sąnarių uždegimas, nugaros skausmas, pilvo šono skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, mialgija, kaklo skausmas, osteopenija, galūnių skausmas, tendinitas, rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	nedažnas	inkstų nepakankamumas, nefritas, inkstų akmenligė, nikturija, inkstų cistos, inkstų funkcijos sutrikimas, tubulointerstininis nefritas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	nedažnas	erekcijos sutrikimas, ginekomastija, menopauzės simptomai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažnas	silpnumas, nuovargis, karščiavimas
	nedažnas	nemalonus pojūtis krūtinės srityje, šaltkrėtis, veido edema, padaugėję riebalinio audinio, įtampos jautumas, negalavimas, darinys pažandėje, periferinė edema, skausmas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Raltegraviro nepageidaujamos reakcijos (vartojant jį vieną arba kartu su kitu ARG)
Tyrimai	dažnas	padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas, atipiniai limfocitai, padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs kasos amilazės aktyvumas kraujyje
	nedažnas	sumažėjęs absoliutus neutrofilų skaičius, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, sumažėjęs albumino kiekis kraujyje, padidėjęs kraujo amilazės aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo azoto kiekis kraujyje, padidėjęs kreatininfosfokinazės aktyvumas, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje nevalgius, gliukozė šlapime, padidėjęs didelio tankio lipoproteinų kiekis, padidėjęs tarptautinis normuotas santykis, padidėjęs mažo tankio lipoproteinų kiekis, sumažėjęs trombocitų skaičius, teigiamas eritrocitų šlapime tyrimas, padidėjusi juosmens apimtis, padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs leukocitų skaičius
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	nedažnas	atsitiktinis perdozavimas

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Anksčiau gydytiems ir dar negavusiems gydymo pacientams, kurie pradėjo vartoti raltegravirą kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais, buvo pastebėti vėžio atvejai. Specifinio vėžio tipai ir dažniai buvo tokie, kokių buvo galima tikėtis sunkių imunodeficitą turinčioje populiacijoje. Vėžio atsiradimo rizika šiuose tyrimuose buvo panaši grupėse, kuriose pacientai gavo raltegravirą, ir grupėse, kuriose pacientai gavo palyginamuosius preparatus.

Pacientams, gydytiems raltegraviru, buvo stebėti II-IV laipsnio kreatinkinazės laboratoriniai nukrypimai. Pastebėti miopatijos ir rabdomiolizės atvejai. Pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi nustatyta miopatija arba rabdomiolizė arba yra padidėjęs jų pavojus, pavyzdžiui, pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, žinomai galinčių sąlygoti minėtas būkles, raltegraviro reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Ypač pacientams, turintiems pripažintų rizikos veiksnių, sergantiems progresavusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gydomiems sudėtine antiretrovirusine terapija, buvo pastebėti kaulų nekrozės atvejai. Jų dažnis yra nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Šios klinikinės nepageidaujamos reakcijos mažiausiai vieną kartą pasireiškė kaip sunkios: lyties organų pūslelinė, anemija, imuniteto atsistatymo sindromas, depresija, psichikos sutrikimas, bandymas nusižudyti, gastritas, hepatitas, inkstų veiklos nepakankamumas, atsitiktinis perdozavimas.

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo gydyti pacientai, išbėrimas, nepriklausomai nuo priežasties, buvo dažniau stebėtas pacientams, kuriems buvo taikomos raltegraviro su darunaviru schemas, lyginant su pacientais, vartojusiais raltegravirą be darunaviru ar darunavirą be raltegraviro.

Išbėrimas, kuris, tyrėjo manymu, buvo susijęs su vaistiniu preparatu, pasireiškė panašiu dažniu. Pagal ekspoziciją pakoreguotas išbėrimo dažnis (visos priežastys) buvo atitinkamai 10,9, 4,2 ir 3,8 per 100 pacientų metų (angl. *PYR*), o nuo vaisto priklausomas išbėrimo dažnis buvo atitinkamai 2,4, 1,1 ir 2,3 per 100 *PYR*. Klinikinių tyrimų metu stebėtas išbėrimas buvo lengvas arba vidutinio sunkumo, dėl jo nutraukti gydymo nereikėjo (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, užsikrėtę dar ir hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 79 pacientai, kartu infekuoti hepatitu B, 84 – kartu infekuoti hepatitu C ir 8 – kartu infekuoti hepatitais B ir C, kurie vartojo raltegravirą kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo ŽIV-1. Bendrasis raltegraviro saugumo pobūdis pacientams, kartu infekuotiems hepatito B ir (arba) C virusų, buvo panašus kaip jų neinfekuotiesiems, tačiau AST ir ALT aktyvumo nukrypimų nuo normos šiek tiek dažniau pasitaikė kartu hepatito B ir (arba) C virusų infekuotųjų pogrupyje.

Po 96 savaičių anksčiau gydytiems pacientams 2 ar didesnio laipsnio laboratoriniai nukrypimai, atspindintys AST, ALT ar bendrojo bilirubino rodmenų pablogėjimo laipsnį, lyginant su pradiniais duomenimis, pasireiškė atitinkamai 29 %, 34 % ir 13 % raltegraviru gydytų koinfekuotų pacientų, lyginant su 11 %, 10 % ir 9 % nuo visų kitų raltegraviru gydytų pacientų. 240-ąją savaitę anksčiau negydytiems pacientams 2 ar didesnio laipsnio laboratoriniai nukrypimai, atspindintys AST, ALT ar bendrojo bilirubino rodmenų pablogėjimo laipsnį, lyginant su pradiniais duomenimis, pasireiškė atitinkamai 22 %, 44 % ir 17 % raltegraviru gydytų koinfekuotų pacientų, lyginant su 13 %, 13 % ir 5 % nuo visų kitų raltegraviru gydytų pacientų.

Vaikų populiacija

Nuo 2 iki 18 metų amžiaus vaikai ir paaugliai

Raltegraviras, skiriant jį kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, yra ištirtas klinikinio tyrimo IMPAACT P1066 metu su 126 ŽIV-1 užsikrėtusiais vaikais ir paaugliais nuo 2 iki 18 metų amžiaus, kuriems jau buvo taikytas antiretrovirusinis gydymas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Iš šių 126 pacientų 96 vartojo rekomenduojamą raltegraviro dozę.

Šiems 96 vaikams ir paaugliams nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis, tipas ir sunkumas iki 48-osios savaitės buvo panašūs į stebėtuosius suaugusiems pacientams.

Vienam pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio klinikinė nepageidaujama reakcija į vaistą: psichomotorinis hiperaktyvumas, nenormalus elgesys ir nemiga; vienam pacientui pasireiškė 2-ojo laipsnio sunki nepageidaujama reakcija į vaistą: alerginis išbėrimas.

Vienam pacientui pasireiškė su vaistu susiję laboratorinių tyrimų nukrypimai, kurie buvo vertinti kaip sunkūs: 4-ojo laipsnio AST ir 3-iojo laipsnio ALT.

Nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus kūdikiai ir maži vaikai

Be to, raltegraviras, skiriant jį kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, klinikinio tyrimo IMPAACT P1066 metu yra ištirtas su 26 ŽIV-1 užkrėstais kūdikiais ir mažais vaikais nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Šiems 26 kūdikiams ir mažiems vaikams nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis, tipas ir sunkumas iki 48-osios savaitės buvo panašūs į stebėtuosius suaugusiems pacientams.

Vienam pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio sunkus, su vaisto vartojimu susijęs, alerginis išbėrimas, dėl kurio gydymą reikėjo nutraukti.

ŽIV-1 paveikti naujagimiai

Įtraukimo į IMPAACT P1110 tyrimą (žr. 5.2 skyrių) kriterijus atitiko kūdikiai, buvę bent 37 savaičių gestacinio amžiaus ir svėrę bent 2 kg. 16 naujagimių pavartojo 2 ISENTRESS dozes per pirmąsias 2 gyvenimo savaites, 26 naujagimiai vartojo šį vaistinį preparatą 6 savaites kasdien, visi stebėti 24 savaites. Su vaistiniu preparatu susijusių klinikinių nepageidaujamų reiškinių nebuvo, bet užfiksuoti

3 su juo susiję laboratoriniai nepageidaujami reiškiniai: viena trumpalaikė 4 laipsnio neutropenija tiriamajam taikius motinos infekcijos perdavimo vaikui profilaktiką su zidovudinu (angl. *prevention of mother to child transmission*, PMTCT), ir du bilirubino koncentracijos padidėjimo atvejai (po vieną 1 ir 2 laipsnio), kurie laikyti nesunkiais ir nereikalavo specialaus gydymo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie gydymą perdozavus raltegraviro nėra.

Perdozavus tikslinga taikyti standartines palaikomojo gydymo priemones, pvz., pašalinti nesirezorbavusį vaistinį preparatą iš virškinimo trakto, taikyti klinikinį stebėjimą (įskaitant elektrokardiogramos užrašymą) ir, jei reikia, pradėti palaikomąjį gydymą. Reikia prisiminti, kad klinikiniam vartojimui raltegraviras tiekiamas kalio druskos pavidalu. Kiek raltegraviro galėtų būti pašalinama dializės būdu, nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai, integrazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AJ01.

Veikimo mechanizmas

Raltegraviras yra integrazės gijos pernešimo inhibitorius, aktyvus prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV-1). Raltegraviras slopina integrazės, ŽIV viruso užkoduoto baltymo, katalizinį aktyvumą, kuris būtinas viruso replikacijai. Integrazės slopinimas apsaugo nuo ŽIV genomo kovalentinio įsiskverbimo (integracijos) į ląstelės taikinio genomą. Neintegruoti ŽIV genomai negali tiesiogiai gaminti naujų užkrečiamų viruso dalelių, taigi, integracijos slopinimas apsaugo nuo virusų dauginimosi.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Raltegraviras, kai jo koncentracija 31 ± 20 nmol, 95 % slopino (IC_{95}) ŽIV-1 replikaciją (susijusį su negydyta ir virusu infekuota kultūra) žmogaus T limfocitinių ląstelių kultūrose, infekuotose ląstelių linijai pritaikytu ŽIV-1 variantu H9IIIB. Be to, raltegraviras slopino virusų replikaciją mitogenu aktyvuotose žmogaus periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių kultūrose, infekuotose skirtingais, svarbiausiais klinikiniais ŽIV-1 izoliatais, tarp kurių buvo izoliatų iš 5 ne-B potipių ir atsparių atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams ir proteazių inhibitoriams izoliatų. Vienkartinio ciklo infekcijos tyrime raltegraviras slopino 23 ŽIV izoliatų, atstovaujančių 5 ne-B potipius ir 5 cirkuliuojančias rekombinacines formas, infekciją, IC_{50} dydžiui svyruojant nuo 5 iki 12 nmol.

Atsparumas

Dauguma virusų izoliatų, gautų iš pacientų, kuriems raltegraviras sukėlė nepakankamą virusologinį slopinimą, dėl atsiradusių dviejų ar daugiau integrazės mutacijų buvo labai atsparūs raltegravirui. Dauguma virusų turėjo žymines mutacijas 155-os aminorūgšties vietoje (N155 pakeista į H), 148-os aminorūgšties vietoje (Q148 pakeista į H, K ar R) arba 143-os aminorūgšties vietoje (Y143 pakeista į H, C ar R), kartu su viena ar keliomis papildomomis integrazės mutacijomis (pvz., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Žyminės mutacijos sumažindavo virusų jautrumą raltegravirui. Kitos papildomos mutacijos sąlygojo tolesnį jautrumo raltegravirui mažėjimą.

Faktoriai, kurie sumažindavo atsparumo išsivystymo tikimybę, buvo mažesnis pradinis virusinis krūvis ir kitų aktyvių antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimas. Atsparumą raltegravirui suteikiančios mutacijos įprastai suteikia atsparumą dar ir integrazės gijos pernešimo inhibitoriui elvitegravirui. 143-osios aminorūgšties vietoje esančios mutacijos suteikia didesnę atsparumą raltegravirui, nei elvitegravirui, o E92Q mutacija suteikia didesnę atsparumą elvitegravirui, nei raltegravirui. 148-osios aminorūgšties vietoje mutaciją, kartu su viena ar daugiau kitų atsparumo raltegravirui mutacijų, turintys virusai taip pat gali būti kliniškai reikšmingai atsparūs dolutegravirui.

Klinikinė patirtis

Raltegraviro veiksmingumo įrodymai yra paremti dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai aklių, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų (BENCHMRK 1 ir BENCHMRK 2, protokolai 018 ir 019), kuriuose dalyvavo jau gavę antiretrovirusinį gydymą ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, 96 savaitių duomenų analize ir atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, aktyviu vaistu kontroliuoto klinikinio tyrimo (STARTMRK, protokolas 021), kuriame dalyvavo dar negavę antiretrovirusinio gydymo ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, 240 savaitių duomenų analize.

Veiksmingumas

Anksčiau gydyti suaugę pacientai

BENCHMRK 1 ir BENCHMRK 2 (daugiacentriai, atsitiktinių imčių, dvigubai akli, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai) vertino raltegraviro po 400 mg du kartus per parą dozės derinį su optimizuota fonine terapija (OBT), lyginant su placebo su optimizuota fonine terapija, saugumą ir antiretrovirusinį aktyvumą ŽIV infekuotiems 16 metų ar vyresniems pacientams, kuriems dokumentais patvirtintas rezistentiškumas mažiausiai 1 vaistiniam preparatui iš kiekvienos iš 3 antiretrovirusinių vaistinių preparatų klasių (NATI, NNATI, PI). Prieš randomizaciją tyrėjas parinkdavo optimizuotą foninę terapiją remdamasis paciento ankstesnio gydymo istorija bei pradiniu genotipiniu ir fenotipiniu viruso rezistentiškumo tyrimu.

Pacientų demografiniai (lytis, amžius ir rasė) ir pradiniai požymiai buvo panašūs tarp grupių, gaunančių raltegraviro po 400 mg du kartus per parą ir placebo. Pacientų ankstesnio gydymo medianos buvo 12 antiretrovirusinių vaistinių preparatų ir 10 metų. Optimizuotos foninės terapijos metu buvo skirti medianiniai 4 antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai.

48 ir 96 savaitių rezultatų analizė

4 lentelėje pateiktos ilgalaikės baigtys (48-ąją ir 96-ąją savaitę) pacientams, vartojusiems rekomenduojamą raltegraviro 400 mg du kartus per parą dozę jungtiniame BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 tyrime.

4 lentelė
Veiksmingumo 48-ąją ir 96-ąją savaitę rezultatai

Jungtinis BENCHMRK 1 ir 2 tyrimas	48 savaitės		96 savaitės	
	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą + OBT (N = 462)	Placebas + OBT (N = 237)	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą + OBT (N = 462)	Placebas + OBT (N = 237)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml (95 % PI)				
procentinė dalis				
Visi pacientai [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopijų/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4 ląstelių skaičius ≤ 50 ląstelių/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50, bet	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Jautrumo balas (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 ir daugiau	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml (95 % PI)				
procentinė dalis				
Visi pacientai [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopijų/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4 ląstelių skaičius ≤ 50 ląstelių/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50, bet	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Jautrumo balas (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 ir daugiau	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Vidutinis CD4 ląstelių pokytis (95 % PI), ląstelių/mm³				
Visi pacientai [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopijų/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4 ląstelių skaičius	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
≤ 50 ląstelių/mm ³				
> 50, bet	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Jautrumo balas (GSS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)

Jungtinis BENCHMRK 1 ir 2 tyrimas		48 savaitės		96 savaitės	
Parametrai		Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą + OBT (N = 462)	Placebas + OBT (N = 237)	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą + OBT (N = 462)	Placebas + OBT (N = 237)
	1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
	2 ir daugiau	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Nebaigusieji tyrimo yra priskirti nepakankamo gydymo grupei: pacientai, kurie gydymą nutraukė per anksti, po to prilyginti nepakankamo atsako pacientams. Pateikta reagavusių į gydymą pacientų procentinė dalis ir susijęs 95 % pasikliautinis intervalas (PI).

‡ Analizei pagal prognostinius veiksnius atlikti virusologinis nepakankamumas buvo perkeltas procentinei daliai < 400 ar 50 kopijų/ml. Skaičiuojant vidutinį CD4 pokytį, virusologiniams nepakankamumams buvo perkelti pradiniai duomenys.

§ Genotipinio jautrumo balas (angl. *The Genotypic Sensitivity Score, GSS*) apibrėžiamas kaip bendrasis optimizuotos foninės terapijos metu skirtų geriamųjų antiretrovirusinių vaistinių preparatų skaičius, kuriam iš paciento gauti viruso izoliatai buvo genotipiškai jautrūs, remiantis genotipinio atsparumo tyrimu. Enfuvirtidu dar negydytų pacientų gydymas optimizuota fonine terapija, kurios sudėtyje buvo enfuvirtidas, buvo skaičiuotas kaip vienas aktyvus optimizuotos foninės terapijos vaistinis preparatas. Panašiai ir darunaviro skyrimas optimizuotos foninės terapijos metu darunaviru dar negydytiems pacientams buvo skaičiuotas kaip vienas aktyvus optimizuotos foninės terapijos vaistinis preparatas.

Raltegraviro ŽIV RNR < 50 kopijų/ml virusologinis atsakas (taikant požiūrį, kad nebaigusieji tyrimo = nepakankamam gydymui) gautas 61,7 % pacientų 16-ąją savaitę, 62,1 % pacientų 48-ąją savaitę ir 57,0 % pacientų 96-ąją savaitę. Kai kuriems pacientams pasireiškė viruso atkrytis tarp 16 ir 96 savaičių. Su nepakankamu atsaku susiję veiksniai yra didelis pradinis virusų kiekis ir optimizuota foninė terapija, kurios sudėtyje nebuvo nors vieno veiksmingo preparato.

Perėjimas prie raltegraviro

SWITCHMRK 1 ir 2 (protokolai 032 ir 033) tyrimuose buvo įvertintas ŽIV infekuotų pacientų, gaunančių slopinantį (atrankos metu ŽIV RNR < 50 kopijų/ml; stabili schema > 3 mėnesius) 200 mg lopinaviro ir po 2 tabletes po 50 mg du kartus per parą ritonaviro bei mažiausiai 2 nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių gydymą, ir atsitiktinai jie buvo paimti santykiu 1:1 testui lopinaviro ir po 2 tabletes du kartus per parą ritonaviro schemą (n = 174 ir n = 178, atitinkamai) arba lopinaviras ir ritonaviras buvo pakeisti raltegraviru po 400 mg du kartus per parą (n = 174 ir n = 176, atitinkamai). Pacientai, kuriems yra buvęs virusologinis nepakankamumas, nebuvo atmesti, ir anksčiau buvusio antiretrovirusinio gydymo kiekis nebuvo ribojamas.

Šie tyrimai buvo nutraukti po pirminės veiksmingumo analizės 24-ąją savaitę, kadangi neparodė raltegraviro ne mažesnio veiksmingumo lyginant su lopinaviru ir ritonaviru. Abiejuose tyrimuose 24-ąją savaitę ŽIV RNR slopinamas iki mažiau negu 50 kopijų/ml laikėsi 84,4 % raltegraviro grupėje lyginant su 90,6 % lopinaviro ir ritonaviro grupėje (nebaigusieji = nepakankamumas). Dėl poreikio skirti raltegravirą su dviem kitais veikliais preparatais žiūrėkite 4.4 skyrių.

Anksčiau negydyti suaugę pacientai

Klinikiniame tyrime STARTMRK (daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, aktyviu preparatu kontroliuotame) buvo vertintas raltegraviro po 400 mg du kartus per parą saugumas ir antiretrovirusinis aktyvumas, lyginant su 600 mg efavirenzo prieš miegą kartu su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu, gydant anksčiau negydytus ŽIV infekuotus pacientus, kuriems ŽIV RNR > 5 000 kopijų/ml. Atsitiktinės imtys buvo suskirstytos atrenkant pagal ŽIV RNR kiekį (≤ 50 000 kopijų/ml; ir > 50 000 kopijų/ml) ir pagal hepatito B ar C būklę (teigiama ar neigiama).

Pacientų demografiniai (lytis, amžius ir rasė) ir pradiniai požymiai buvo panašūs tarp grupių, gaunančių raltegravirą po 400 mg du kartus per parą ir efavirenzo 600 mg prieš miegą.

48-osios ir 240-osios savaičių rezultatų analizė

Atsižvelgiant į pirminį veiksmingumo tyrimo tikslą, pacientų, 48-ąją savaitę pasiekusių ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, dalis buvo 241 iš 280 (86,1 %) raltegraviro vartojusiųjų grupėje ir 230 iš 281 (81,9 %) efavirenzo grupėje. Gydymo skirtumas (raltegraviras – efavirenzas) buvo 4,2 %, su juo susijęs 95 % PI (-1,9; 10,3), įrodantis, kad raltegraviras yra ne mažiau veiksmingas negu efavirenzas (ne mažesnio veiksmingumo p < 0,001). 240-ąją savaitę gydymo skirtumas (raltegraviras – efavirenzas) buvo 9,5 %, su juo susijęs 95 % PI (1,7; 17,3). 48-osios ir 240-osios savaitės baigtys

pacientams, vartojusiems rekomenduojamą raltegraviro 400 mg du kartus per parą dozę STARTMRK tyrime yra išdėstytos 5 lentelėje.

5 lentelė

Veiksmingumo 48-ąją ir 240-ąją savaitę rezultatai

STARTMRK tyrimas	48-oji savaitė		240-oji savaitė	
	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą (N = 281)	600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282)	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą (N = 281)	600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282)
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml (95 % PI)				
procentinė dalis				
Visi pacientai†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Pradiniai duomenys‡				
ŽIV RNR	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
> 100 000 kopijų/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
≤ 100 000 kopijų/ml				
CD4 ląstelių skaičius	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
≤ 50 ląstelių/mm ³				
> 50 ir	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viruso potipis <i>Clade B</i>	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ne <i>Clade B</i>	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Vidutinis CD4 ląstelių pokytis (95 % PI), ląstelių/mm³				
Visi pacientai†	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Pradiniai duomenys‡				
ŽIV RNR	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
> 100 000 kopijų/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
≤ 100 000 kopijų/ml				
CD4 ląstelių skaičius	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
≤ 50 ląstelių/mm ³				
> 50 ir	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viruso potipis <i>Clade B</i>	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ne <i>Clade B</i>	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Nebaigusieji tyrimo yra priskirti nepakankamo gydymo grupei: pacientai, kurie gydymą nutraukė per anksti, po to prilyginti nepakankamo atsako pacientams. Pateikta reagavusių į gydymą pacientų procentinė dalis ir susijęs 95 % pasikliautinis intervalas (PI).

‡ Analizei pagal prognostinius veiksnius atlikti virusologinis nepakankamumas buvo perkeltas procentinei daliai < 50 ar 400 kopijų/ml. Skaičiuojant vidutinį CD4 pokytį, virusologiniams nepakankamumams buvo perkelti pradiniai duomenys.

Pastabos: Analizė paremta visais turimais duomenimis.

Raltegraviras ir efavirenzas buvo skiriami su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu.

Vaikų populiacija

Nuo 2 iki 18 metų amžiaus vaikai ir paaugliai

IMPACT P1066 yra I/II fazės atviras, daugiacentris klinikinis tyrimas, skirtas vertinti raltegraviro farmakokinetikos pobūdį, saugumą, toleravimą ir veiksmingumą ŽIV infekuotiems vaikams. Į šį

tyrimą buvo įtraukti 126 jau gydyti vaikai ir paaugliai nuo 2 iki 18 metų amžiaus. Pacientai buvo stratifikuoti pagal amžių, pirmiau įtraukiant paauglius, o tada iš eilės vis jaunesnius vaikus. Pacientai vartojo arba 400 mg tabletes (nuo 6 iki 18 metų amžiaus), arba kramtomąsias tabletes (nuo 2 iki mažiau kaip 12 metų amžiaus). Raltegraviras buvo skiriamas kartu su optimizuota fonine terapija.

Pradinis dozės nustatymo etapas buvo intensyvus farmakokinetikos vertinimas. Dozės parinkimas buvo paremtas tuo, kad raltegraviro ekspozicija plazmoje ir mažiausia jo koncentracija prieš skiriant sekančią dozę būtų panašios į stebėtas suaugusiųjų organizme, bei priimtinu trumpalaikiu saugumu. Parinkus dozę papildomi pacientai į tyrimą buvo įtraukti ilgalaikio saugumo, toleravimo ir veiksmingumo vertinimui. Iš šių 126 pacientų 96 vartojo rekomenduojamą raltegraviro dozę (žr. 4.2 skyrių).

6 lentelė

Prieš pradedant tyrimą buvusios charakteristikos ir veiksmingumo baigtys 24-ąją ir 48-ąją tyrimo IMPAACT P1066 savaitėmis (nuo 2 iki 18 metų amžiaus vaikai)

Parametrai	Galutinės dozės populiacija	
	N = 96	
Demografiniai		
Amžiaus (metais) mediana [ribos]	13 [2-18]	
Vyrai	49 %	
Rasė		
Europidai	34 %	
Juodaodžiai	59 %	
Prieš pradedant tyrimą buvusios charakteristikos		
ŽIV-1 RNR kiekio plazmoje (log ₁₀ kopijų/ml) vidurkis [ribos]	4,3 [2,7-6]	
CD4 ląstelių skaičiaus (ląstelių/mm ³) mediana [ribos]	481 [0-2 361]	
CD4 procentinės dalies mediana [ribos]	23,3 % [0-44]	
ŽIV-1 RNR > 100 000 kopijų/ml	8 %	
CDC ŽIV kategorija B ar C	59 %	
Prieš tyrimą taikytas ARG pagal klases		
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)	78 %	
Proteazių inhibitoriai (PI)	83 %	
	24-oji savaitė	48-oji savaitė
Atsakas		
Pasiektas ≥ 1 log ₁₀ ŽIV RNR sumažėjimas nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ar < 400 kopijų/ml	72 %	79 %
Pasiektas ŽIV RNR kiekis < 50 kopijų/ml	54 %	57 %
Vidutinis CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimas (%) nuo buvusio prieš pradedant tyrimą	119 ląstelių/mm ³ (3,8 %)	156 ląstelės/mm ³ (4,6 %)

Nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus kūdikiai ir maži vaikai

Be to, į klinikinį tyrimą IMPAACT P1066 buvo įtraukti nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus ŽIV užkrėsti kūdikiai ir maži vaikai, kuriems antiretrovirusinė terapija jau buvo taikyta kaip ŽIV perdavimo iš motinos vaikui profilaktika ir (arba) sudėtinė antiretrovirusinė terapija ŽIV infekcijos gydymui. Raltegraviras buvo skiriamas granulių geriamajai suspensijai farmacine forma, nepriklausomai nuo valgio, kartu su optimizuota fonine terapija, kurią dviems trečdaliams pacientų sudarė lopinaviras ir ritonaviras.

7 lentelė

Prieš pradedant tyrimą buvusios charakteristikos ir veiksmingumo baigtys 24-ąją ir 48-ąją tyrimo IMPAACT P1066 savaitėmis (nuo 4 savaitių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus vaikai)

Parametrai	N = 26	
Demografiniai		
Amžius (savaitėmis) mediana [ribos]	28 [4-100]	
Vyriška lytis	65 %	
Rasė		
Europidai	8 %	
Juodaodžiai	85 %	
Prieš pradedant tyrimą buvusios charakteristikos		
ŽIV-1 RNR kiekio plazmoje (log ₁₀ kopijų/ml) vidurkis [ribos]	5,7 [3,1 - 7]	
CD4 ląstelių skaičiaus (ląstelių/mm ³) mediana [ribos]	1400 [131 - 3648]	
CD4 procentinės dalies mediana [ribos]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
ŽIV-1 RNR > 100 000 kopijų/ml	69 %	
CDC ŽIV kategorija B ar C	23 %	
Prieš tyrimą taikytas ARG pagal klases		
NNATI	73 %	
NATI	46 %	
PI	19 %	
	24-oji savaitė	48-oji savaitė
Atsakas		
Pasiektas ≥ 1 log ₁₀ ŽIV RNR sumažėjimas nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ar < 400 kopijų/ml	91 %	85 %
Pasiektas ŽIV RNR kiekis < 50 kopijų/ml	43 %	53 %
Vidutinis CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimas (%) nuo buvusio prieš pradedant tyrimą	500 ląstelių/mm ³ (7,5 %)	492 ląstelės/mm ³ (7,8 %)
	24-oji savaitė	48-oji savaitė
Virusologinė nesėkmė		
Nereagavo į gydymą	0	0
Patyrė atkrytį	0	4
Skaičius, kuriems nustatytas genotipas*	0	2

*Vienam pacientui buvo nustatyta mutacija 155-ojoje padėtyje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Nevalgusiems sveikiems savanoriams išgėrus vienkartinę raltegraviro dozę, nustatyta, kad raltegraviras absorbuojamas greitai, jo $t_{\max}$ yra maždaug 3 valandos po dozės, išgertos nevalgus. Raltegraviro AUC ir $C_{\max}$ dozės ribose nuo 100 mg iki 1 600 mg didėja proporcingai dozei. Raltegraviro $C_{12 \text{ val}}$ dozės ribose nuo 100 mg iki 800 mg didėja proporcingai dozei, o dozės ribose nuo 100 mg iki 1 600 mg didėja šiek tiek lėčiau negu didėtų proporcingai dozei. Dozės proporcingumas pacientų organizme nebuvo tirtas.

Dozuojant du kartus per parą, farmakokinetinė pusiausvyra pasiekama greitai, maždaug per pirmąsias 2 paras. Sprendžiant pagal AUC ir $C_{\max}$, raltegraviras beveik nesikaupia, o $C_{12 \text{ val}}$ įrodo, kad šiek tiek kaupiasi. Absoliutusias biologinis raltegraviro prieinamumas nenustatytas.

Raltegraviras gali būti vartojamas valgio metu arba nevalgus. Pagrindinių saugumo ir veiksmingumo tyrimų su ŽIV užsikrėtusiais pacientais metu raltegraviras buvo skiriamas neatsižvelgiant į maistą. Kartotinių raltegraviro dozių skyrimas po vidutiniškai riebaus maisto kliniškai reikšmingu laipsniu raltegraviro AUC nepaveikė, o tik padidino 13 %, lyginant su AUC nevalgus. Raltegraviro $C_{12 \text{ val}}$ buvo 66 % didesnė, o $C_{\max}$ buvo 5 % didesnė skiriant vidutiniškai riebiai pavalgus, negu nevalgus. Raltegravirą vartojus po labai riebaus maisto, AUC ir $C_{\max}$ padidėjo maždaug 2 kartus, $C_{12 \text{ val}}$ padidėjo

4,1 karto. Raltegravirą vartojus po neriebaus maisto, AUC ir $C_{\max}$ sumažėjo atitinkamai 46 % ir 52 %, $C_{12 \text{ val}}$ iš esmės nepakito. Pasirodė, kad maistas didina farmakokinetikos kintamumą, lyginant su farmakokinetika nevalgius.

Apibendrinant, buvo stebėtas didelis raltegraviro farmakokinetikos kintamumas. BENCHMRK 1 ir 2 metu stebėtos $C_{12 \text{ val}}$ kintamumo tarp tiriamųjų variacijos koeficientas (VK) buvo 212 %, o vieno tiriamojo VK buvo 122 %. Kintamumo priežastimis gali būti vartojimo kartu su maistu ir kitais vaistiniais preparatais skirtumai.

Pasiskirstymas

Maždaug 83 % raltegraviro susijungia su žmogaus plazmos baltymais, kai jo koncentracija nuo 2 iki 10 mikromolių.

Raltegraviras lengvai prasiskverbia per žiurkių placentą, bet į smegenis pastebimas kiekis nepatenka.

Dviejų klinikinių tyrimų su ŽIV-1 infekuotais pacientais, vartojusiais po 400 mg raltegraviro du kartus per parą, metu raltegraviras būdavo lengvai aptinkamas smegenų skystyje. Pirmojo tyrimo ($n = 18$) metu koncentracijos smegenų skystyje mediana buvo 5,8 % (svyravo nuo 1 iki 53,5 %) atitinkamos koncentracijos plazmoje. Antrojo tyrimo ($n = 16$) metu, koncentracijos smegenų skystyje mediana buvo 3 % (svyravo nuo 1 iki 61 %) atitinkamos koncentracijos plazmoje. Šios medianų proporcijos yra maždaug nuo 3 iki 6 kartų mažesnės už laisvojo raltegraviro frakciją plazmoje.

Biotransformacija ir šalinimas

Raltegraviro tariamas galutinis pusinio gyvavimo laikas yra maždaug 9 valandos, skaičiuojant pagal daugumą AUC pusinio laiko alfa fazė trumpesnė (maždaug viena valanda). Išgėrus radioaktyviai žymėto raltegraviro dozę, maždaug 51 % dozės pašalinamas su išmatomis, o 32 % – su šlapimu. Išmatose randamas tik raltegraviras, kurio didžioji dalis tikriausiai susidaro hidrolizuojantis raltegraviro gliukuronidams, kurie sekretuojami į tulžį, kaip nustatyta ikiklinikiniuose tyrimuose. Šlapime aptikti du komponentai, vadinami raltegraviru ir raltegraviro gliukuronidu. Jie sudaro atitinkamai maždaug 9 % ir 23 % dozės. Daugiausiai cirkuliavo raltegraviro. Jis sudarė apie 70 % bendrojo radioaktyvumo. Likęs radioaktyvumas plazmoje buvo priskaičiuotas raltegraviro gliukuronidui. Tyrimai, naudojant izoformai selektyvius cheminius inhibitorius ir cDNR skirtas UDP-gliukuronoziltransferazes (UGT), parodė, kad UGT1A1 yra pagrindinis fermentas, atsakingas už raltegraviro gliukuronido susidarymą. Tokiu būdu šie duomenys rodo, kad pagrindinis raltegraviro klirenso žmogaus organizme mechanizmas yra su UGT1A1 susijusi gliukuronidacija.

UGT1A1 polimorfizmas

Palyginus 30 tiriamųjų, turinčių *28/*28 genotipą, su 27 tiriamaisiais, turinčiais įprastą genotipą, AUC geometrinių vidurkių santykis (90 % PI) buvo 1,41 (0,96; 2,09), o $C_{12 \text{ val}}$ geometrinių vidurkių santykis buvo 1,91 (1,43; 2,55). Pacientams, kuriems dėl genetinio polimorfizmo UGT1A1 aktyvumas yra sumažėjęs, dozės koreguoti, manoma, nereikia.

Ypatingos pacientų grupės

Vaikų populiacija

Remiantis farmacinių formų palyginamuoju tyrimu su sveikais suaugusiais savanoriais, vartojamų per burną kramtomųjų tablečių bei granulių geriamajai suspensijai biologinis prieinamumas yra didesnis, nei 400 mg tablečių. Šio tyrimo metu kramtomųjų tablečių vartojimas kartu su labai riebiu maistu sąlygojo vidutiniškai 6 % mažesnę AUC, 62 % mažesnę $C_{\max}$ ir 188 % didesnę $C_{12 \text{ val}}$, lyginant su vartojimu nevalgius. Kramtomųjų tablečių vartojimas kartu su labai riebiu maistu raltegraviro farmakokinetikos kliniškai reikšmingu laipsniu nepaveikia, taigi, kramtomosios tabletės gali būti vartojamos nepriklausomai nuo valgio. Maisto įtaka farmacinei formai granulės geriamajai suspensijai nebuvo tirta.

8 lentelėje yra išdėstyti farmakokinetikos parametrai pagal kūno masę vartojant 400 mg tabletes, kramtomąsias tabletes bei granules geriamajai suspensijai.

8 lentelė

Raltegraviro farmakokinetikos parametrai IMPAACT P1066 tyrime pavartojus 4.2 skyriuje nurodytas dozes (išskyrus naujagimius)

Kūno masė	Farmacinė forma	Dozė	N*	Geometrinis vidurkis (%CV†) AUC _{0-12val.} (mkM●val)	Geometrinis vidurkis (%CV†) C _{12val.} (nM)
≥25 kg	Plėvele dengta tabletė	po 400 mg du kartus per parą	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥25 kg	Kramtomoji tabletė	Dozavimas pagal kūno masę; žiūrėkite kramtomųjų tablečių dozavimo lenteles	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
nuo 11 iki mažiau kaip 25 kg	Kramtomoji tabletė	Dozavimas pagal kūno masę; žiūrėkite kramtomųjų tablečių dozavimo lenteles	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
nuo 3 iki mažiau kaip 20 kg	Geriamoji suspensija	Dozavimas pagal kūno masę; žiūrėkite granulių geriamajai suspensijai dozavimo lenteles	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)
*Pacientų, kuriems vartojant galutinę rekomenduojamąją dozę buvo nustatyti intensyvios farmakokinetikos (FK) rezultatai, skaičius. †Geometrinis variacijos koeficientas.					

Senyvi pacientai

Amžius tirtose ribose (nuo 19 iki 84 metų, keli buvo vyresni kaip 65 metų) neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos raltegraviro farmakokinetikai sveikų tiriamųjų ir ŽIV-1 infekuotų pacientų organizmuose.

Lytis, rasė ir KMI

Dėl lyties, rasės ar kūno masės indekso (KMI) kliniškai svarbių farmakokinetikos suaugusių pacientų organizme skirtumų nebuvo.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nepakitusio vaistinio preparato inkstų klirensas nėra svarbus šalinimo kelias. Tarp suaugusių pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas, ir sveikų savanorių kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų nebuvo (žr. 4.2 skyrių). Kadangi nežinoma, kiek raltegraviro gali būti pašalinta dializės metu, šį vaistinį preparatą reikia vengti vartoti prieš dializės procedūrą.

Sutrikusi kepenų funkcija

Raltegraviras daugiausia šalinamas gliukuronidacijos kepenyse būdu. Tarp suaugusių pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumas, ir sveikų savanorių kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų nebuvo. Sunkaus kepenų nepakankamumo poveikis raltegraviro farmakokinetikai netirtas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai raltegraviro toksinio poveikio tyrimai, įskaitant įprastinius saugumo farmakologijos, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio vystymuisi ir brendimui, buvo atlikti su pelėmis, žiurkėmis, šunimis ir triušiais. Poveikiai esant ekspozicijai, kuri pakankamai viršijo klinikinę ekspoziciją, specifinio pavojaus žmogui neparodė.

Mutageniškumas

Mutageniškumo ar genotoksiškumo įrodymų *in vitro* nepastebėta tiriant mikrobinės mutagenezės (Ames) testu, *in vitro* DNR irimo šarminės eliacijos tyrimu bei *in vitro* ir *in vivo* chromosomų aberacijos tyrimuose.

Kancerogeniškumas

Raltegraviro kancerogeniškumo tyrimas su pelėmis neparodė jokios kancerogeniškumo galimybės. Davus didžiausias dozes, 400 mg/kg per parą patelėms ir 250 mg/kg per parą patinėliams, sisteminė ekspozicija buvo panaši kaip ir paskyrus klinikinę 400 mg dozę du kartus per parą. Žiurkių patelėms nosies ir (arba) nosiaryklės navikai (žvyninių ląstelių karcinoma) buvo nustatyti davus 300 ir 600 mg/kg per parą ir patinėliams – 300 mg/kg per parą. Ši neoplazija galėjo atsirasti dėl vietinio vaisto atsidėjimo ir (arba) aspiracijos ant nosies ir (arba) nosiaryklės gleivinės vaistą įvedant pro skrandžio zondą ir po to sekančio lėtinio dirginimo ir uždegimo; jos reikšmė numatomam klinikiniam vartojimui turėtų būti nedidelė. Nepageidaujamo poveikio nesukeliančios dozės vartojimo metu sisteminė ekspozicija buvo panaši į tą, kuri buvo vartojant 400 mg klinikinę dozę du kartus per parą. Standartiniai genotoksiškumo tyrimai įvertinti mutageniškumą ir klastogeniškumą buvo neigiami.

Toksinis poveikis vystymuisi

Toksinio poveikio vystymuisi tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais raltegraviras nebuvo teratogeniškas. Šiek tiek padidėjo pridėtinių šonkaulių (tai yra normalaus vystymosi proceso variantas) dažnis žiurkių patelių vaisiams, kai raltegraviro ekspozicija patelėms buvo maždaug 4,4 karto didesnė nei susidaranti žmogui vartojant po 400 mg du kartus per parą, vertinant pagal AUC_{0-24 val.} Paveikus 3,4 karto didesnę ekspoziciją negu žmogui vartojant po 400 mg du kartus per parą, vertinant pagal AUC_{0-24 val.}, poveikio vystymuisi nepastebėta. Panašių radinių triušiams nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

25 mg kramtomojoje tabletėje:

- hidroksipropilceliuliozė
- sukralozė
- sacharino natrio druska
- natrio citratas dihidratas
- manitolis (E 421)
- monoamonio glicerizatas
- sorbitolis (E 420)
- fruktozė
- bananų skonio medžiaga
- apelsinų skonio medžiaga
- skonį maskuojanti medžiaga
- aspartamas (E 951)
- sacharozė
- A tipo krospovidonas
- natrio stearilfumaratas
- magnio stearatas
- hipromeliozė 2910/6cP
- makrogolis/PEG 400
- etilceliuliozė 20 cP
- amonio hidroksidas
- vidutinės grandinės trigliceridai
- oleino rūgštis
- geltonasis geležies oksidas

100 mg kramtomojoje tabletėje:

- hidroksipropilceliuliozė
- sukralozė
- sacharino natrio druska
- natrio citratas dihidratas
- manitolis (E 421)
- monoamonio glicerizatas
- sorbitolis (E 420)
- fruktozė
- bananų skonio medžiaga
- apelsinų skonio medžiaga
- skonį maskuojanti medžiaga
- aspartamas (E 951)
- sacharozė
- A tipo krospovidonas
- natrio stearilfumaratas
- magnio stearatas
- hipromeliozė 2910/6cP
- makrogolis/PEG 400
- etilceliuliozė 20 cP
- amonio hidroksidas
- vidutinės grandinės trigliceridai
- oleino rūgštis
- raudonasis geležies oksidas
- geltonasis geležies oksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikykite buteliuką su sausikliu sandariai uždarytą, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, sandarikliu ir silikagelio sausikliu, kuriame yra 60 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. gruodžio 20 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. gegužės 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 100 mg granulės geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename paketėlyje yra 100 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu). Paruoštos vartojimui geriamosios suspensijos koncentracija yra 10 mg/ml.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename paketėlyje yra iki: 0,5 mg fruktozės, 1,5 mg sorbitolio ir 4,7 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės geriamajai suspensijai.

Balti ar balkšvi granuliuoti milteliai, kuriuose gali būti geltonų ar gelsvai rusvų dalelių, supakuoti vienkartiname paketėlyje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ISENTRESS kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais skiriamas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijai gydyti (žr. 4.2, 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

ISENTRESS reikia skirti kartu su kitu aktyviu antiretrovirusiniu gydymu (ARG) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Šio vaistinio preparato farmacinių formų farmakokinetinės savybės yra skirtingos, todėl 400 mg ir 600 mg tablečių negalima keisti nei kramtomosiomis tabletėmis, nei granulėmis geriamajai suspensijai (žr. 5.2 skyrių). Su ŽIV užsikrėtusiais suaugusiaisiais ir paaugliais (nuo 12 iki 18 metų amžiaus) šios granulės geriamajai suspensijai ir kramtomosios tabletės nebuvo tirtos.

Naujagimiams, kūdikiams ir mažiems vaikams

Dozuojama nuo gimimo pagal kūno svorį kaip nurodyta 1 ir 2 lentelėse. Pacientas gali vartoti geriamąją suspensiją kol jo kūno masė išlieka mažesnė nei 20 kg.

Nuo 11 iki 20 kg sveriantiems pacientams galima skirti arba kramtomąsias tabletes, arba geriamąją suspensiją, kaip nurodyta 1 lentelėje (žr. 5.2 skyrių). Daugiau informacijos apie dozavimą rasite kramtomųjų tablečių PCS.

Raltegraviro saugumas ir veiksmingumas neišnešiotiems (< 37 savaičių gestacinio amžiaus) ir gimusiems mažo (< 2 000 g) svorio naujagimiams neištirti. Šiai populiacijai duomenų nėra ir dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

1 lentelė

Rekomenduojama ISENTRESS granulių geriamajai suspensijai ir kramtomųjų tablečių dozė vaikams nuo 4 savaičių amžiaus, sveriantiems 3-25 kg *

Kūno svoris (kg)	Suspensijos tūris, kurį reikia išgerti (dozė)	Kramtomųjų tablečių skaičius
nuo 3 iki < 4	po 2,5 ml (25 mg) 2 kartus per parą	
nuo 4 iki < 6	po 3 ml (30 mg) 2 kartus per parą	
nuo 6 iki < 8	po 4 ml (40 mg) 2 kartus per parą	
nuo 8 iki < 11	po 6 ml (60 mg) 2 kartus per parą	
nuo 11 iki < 14 [†]	po 8 ml (80 mg) 2 kartus per parą	po 3x25 mg 2 kartus per parą
nuo 14 iki < 20 [†]	po 10 ml (100 mg) 2 kartus per parą	po 1x100 mg 2 kartus per parą
nuo 20 iki < 25		po 1,5x100 mg [‡] 2 kartus per parą
* Kramtomųjų tablečių ir geriamosios suspensijos, vartojamos su 10 ml vandens, dozavimo pagal kūno svorį rekomendacijos pritaikytos maždaug 6 mg/kg 2 kartus per parą dozei (žr. 5.2 skyrių). [†] Jei kūno svoris nuo 11 iki 20 kg, galima skirti bet kurią farmacinę formą. Pastaba: kramtomosios tabletės tiekiamos 25 mg ir 100 mg stiprumų. [‡] 100 mg kramtomąją tabletę galima padalyti į dvi lygias 50 mg dozes. Vis dėlto, jeigu tik įmanoma, tablečių laužymo reikia vengti.		

2 lentelė

Rekomenduojama ISENTRESS geriamosios suspensijos dozė išnešiotiems naujagimiams (nuo gimimo iki 4 savaičių [28 dienų] amžiaus) *

Pastaba: jeigu motina vartojo ISENTRESS per paskutines 2-24 val. iki gimdymo, tai pirmąją dozę kūdikiui reikia duoti po gimimo praėjus 24-48 val.

Kūno svoris (kg)	Suspensijos tūris (dozė), kurį reikia išgerti
Nuo gimimo iki 1 savaitės amžiaus (1 kartą per parą) [†]	
nuo 2 iki < 3	0,4 ml (4 mg) 1 kartą per parą
nuo 3 iki < 4	0,5 ml (5 mg) 1 kartą per parą
nuo 4 iki < 5	0,7 ml (7 mg) 1 kartą per parą
1-4 savaičių amžiaus (2 kartus per parą) [‡]	
nuo 2 iki < 3	po 0,8 ml (8 mg) 2 kartus per parą
nuo 3 iki < 4	po 1 ml (10 mg) 2 kartus per parą
nuo 4 iki < 5	po 1,5 ml (15 mg) 2 kartus per parą
* Duomenų neišnešiotiems naujagimiams nėra. Neišnešiotiems naujagimiams nerekomenduojama vartoti ISENTRESS. [†] Dozavimo rekomendacijos pritaikytos maždaug 1,5 mg/kg dozei. [‡] Dozavimo rekomendacijos pritaikytos maždaug 3 mg/kg dozei.	

Didžiausia geriamosios suspensijos dozė yra 100 mg, vartojama du kartus per parą.

Kiekviename vienkartiname paketėlyje yra 100 mg raltegraviro, kurį reikia sumaišyti su 10 ml vandens, kad susidarytų 10 mg/ml koncentracija (žr. 6.6 skyrių).

Pacientai turi reguliariai lankytis pas gydytoją, nes vaikui augant reikės koreguoti ISENTRESS dozę.

Kitos farmacinės formos ir stiprumai:

Be to, suaugusiems pacientams, paaugliams ir mažiausiai 25 kg sveriantiems vaikams, gebantiems nuryti tabletę, ISENTRESS yra tiekiamas 400 mg tablečių forma. Bent 25 kg sveriančiam, bet negebančiam nuryti tabletės, vaikui galima paskirti kramtomųjų tablečių. Daugiau informacijos apie dozavimą rasite 400 mg tablečių ir kramtomųjų tablečių PCS.

Be to, gaminamos ISENTRESS 600 mg tabletės, skirtos vartoti 1 200 mg (2 tabletes po 600 mg) 1 kartą per parą suaugusiems ir ≥ 40 kg sveriantiems vaikams, kurie anksčiau nebuvo gydyti, arba kurie turi virusologinį slopinimą po pradinio gydymo 400 mg ISENTRESS 2 kartus per parą. Daugiau dozavimo informacijos pateikiama 600 mg tablečių PCS.

Senyvi pacientai

Apie raltegraviro skyrimą senyviems pacientams informacijos yra nedaug (žr. 5.2 skyrių). Dėl to šiems pacientams ISENTRESS skirti reikia atsargiai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Raltegraviro saugumas ir veiksmingumas netirtas pacientams, kuriems buvo sunkūs kepenų sutrikimai. Todėl pacientams, kurių kepenų funkcija labai pablogėjusi, ISENTRESS reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

ISENTRESS granules geriamajai suspensijai galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Daugiau informacijos apie šios suspensijos paruošimą ir vartojimą rasite 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendri

Pacientams reikia paaiškinti, kad šiuolaikinis antiretrovirusinis gydymas ŽIV neišgydo bei neįrodyta, kad jis apsaugo nuo ŽIV perdavimo kitiems žmonėms per kraują.

Raltegraviras turi sąlyginai žemą genetinį barjerą atsparumui. Todėl, kai tik įmanoma, raltegravirą reikia skirti su dviem kitais veikliais ARG preparatais, kad būtų sumažintas galimas virusologinis nepakankamumas ir atsparumo išsivystymas (žr. 5.1 skyrių).

Anksčiau negydytų pacientų klinikinio tyrimo duomenys apie raltegraviro vartojimą apsiriboja deriniu su dviem nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) (emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu).

Depresija

Pacientams, o ypač jau sirgusiems depresija ar kita psichikos liga, buvo pastebėta depresija, įskaitant mintis apie savižudybę ir bandymus nusižudyti. Depresija ar psichikos liga sirgusiems pacientams šį vaistinį preparatą skirti reikia atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Raltegraviro saugumas ir veiksmingumas netirtas su pacientais, kuriems buvo sunkūs kepenų sutrikimai, todėl pacientams, kurių kepenų funkcija labai pablogėjusi, raltegravirą reikia skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems prieš gydymą yra kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant lėtinį hepatitą, sudėtinės antiretrovirusinės terapijos metu yra padidėjęs kepenų funkcijos anomalijų dažnis, todėl jie turi būti stebimi remiantis įprasta praktika. Jei tokiems pacientams atsiranda kepenų ligos pasunkėjimo įrodymų, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo laikinai ar visiškai nutraukti.

Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gydomiems sudėtine antiretrovirusine terapija, yra padidėjęs sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reakcijų pavojus.

Osteonekrozė

Nors ir manoma, kad yra daug etiologinių faktorių (tarp jų ir kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunki imunosupresija, didesnis kūno masės indeksas), būtent pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gydomiems sudėtine antiretrovirusine terapija, buvo pastebėti kaulų nekrozės atvejai. Pacientams reikia patarti, kad kreiptųsi į medikus konsultacijos, jei pajustų sąnarių dieglius ir skausmą, sąnarių sustingimą ar pasidarytų sunku judėti.

Imuniteto reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuniteto deficitas, pradėdant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali kilti uždegiminė reakcija į asimptomius ar likutinius oportunistinius patogenus ir nulemti sunkias kliniškes būkles arba simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebimos pirmąsias savaites ar mėnesius po SARG pradžios. Susiję pavyzdžiai yra citomegaloviruso sukeltas tinklainės uždegimas, generalizuota ir (arba) židininė mikobakterijų infekcija bei *Pneumocystis jiroveci* (seniau vadintas *Pneumocystis carinii*) sukeltas plaučių uždegimas. Reikia įvertinti visus uždegimo simptomus ir, jei reikia, pradėti gydymą.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuniteto reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Antacidiniai vaistiniai preparatai

Raltegraviro vartojimas kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ar magnio, sumažina raltegraviro koncentraciją plazmoje. Raltegraviro vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Rifampicinas

Raltegravirą kartu su stipriais uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT) 1A1 induktoriais (pvz., rifampicinu) skirti reikia atsargiai. Rifampicinas sumažina raltegraviro kiekį plazmoje, poveikis raltegraviro veiksmingumui neaiškus. Vis dėlto jei vartoti kartu su rifampicinu reikia, galima apsvarstyti, ar nevertėtų suaugusiems raltegraviro dozę padvigubinti. Duomenų, kuriais būtų galima vadovautis skiriant raltegravirą kartu su rifampicinu jaunesniems kaip 18 metų pacientams, nėra (žr. 4.5 skyrių).

Miopatija ir rabdomiolizė

Buvo pastebėti miopatijos ir rabdomiolizės atvejai. Pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi nustatyta miopatija arba rabdomiolizė arba yra padidėjęs jų pavojus, pavyzdžiui, pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, žinomai galinčių sąlygoti minėtas būkles, raltegravirą reikia skirti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkios odos ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Sunkios, galimai pavojingos gyvybei ar mirtinos odos reakcijos buvo pastebėtos pacientams, daugumoje atvejų vartojusiems raltegravirą kartu su kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su šiomis reakcijomis. Jos buvo *Stevens-Johnson* sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės atvejai. Be to, buvo pastebėtos padidėjusio jautrumo reakcijos, apibūdintos kaip išbėrimas, bendrieji organizmo sutrikimai ir kartais organų disfunkcija, įskaitant kepenų nepakankamumą. Jeigu pasireiškia sunkios odos reakcijos ar padidėjusio jautrumo reakcijos požymiai ar simptomai (įskaitant, bet neapsiribojant, sunkų išbėrimą ar išbėrimą kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių diegliais, pūslelėmis, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, hepatitu, eozinofilija, angioedema), raltegraviro ir kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazes, ir pradėti taikyti atitinkamą gydymą. Atsiradus sunkiam išbėrimui, vėlavimas nutraukti raltegraviro ar kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą gali sąlygoti gyvybei pavojingas reakcijas.

Išbėrimas

Anksčiau gydytus pacientus, vartojusius derinius su raltegraviru ir darunaviru, išbėrė dažniau negu vartojusius raltegravirą be darunaviro ar darunavirą be raltegraviro (žr. 4.8 skyrių).

Fruktozė

Šio vaistinio preparato paketėlyje iki 0,5 mg fruktozės.
Fruktozė gali pažeisti dantis.

Sacharozė

Kiekviename šio vaistinio preparato paketėlyje yra iki 4,7 mg sacharozės.
Sacharozė gali kenkti dantims.
Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

Sorbitolis

Šio vaistinio preparato paketėlyje yra iki 1,5 mg sorbitolio (E 420).
Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.

Natris

Šio vaistinio preparato paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tyrimų *in vitro* duomenimis, raltegraviras nėra citochromo P450 (CYP) fermentų substratas, neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A, neslopina UDF-gliukuronoziltransferazių (UGT) 1A1 ir 2B7, neindukuoja CYP3A4 bei neslopina veikiant P glikoproteinui vykstančio pernešimo. Remiantis šiais duomenimis nesitikima, kad raltegraviras paveiktų vaistinių preparatų farmakokinetiką, kurie yra šių fermentų ar P-glikoproteino substratai.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, raltegraviras daugiausiai šalinamas metabolizuojant su UGT1A1 susijusiu gliukuronidacijos keliu.

Stebėtas žymus raltegraviro farmakokinetikos kintamumas tarp pacientų ir vieno paciento organizme.

Raltegraviro poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu raltegraviras kliniškai reikšmingo poveikio etravirino, maraviroko, tenofoviro dizoproksilio fumarato, hormoninių kontraceptikų, metadono, midazolamo ar bocepreviro farmakokinetikai neturėjo.

Kai kurių tyrimų metu raltegraviro vartojimas kartu su darunaviru sąlygojo vidutinišką darunaviro koncentracijos plazmoje sumažėjimą, tačiau šio poveikio mechanizmas nėra žinomas. Vis dėlto raltegraviro poveikis darunaviro koncentracijai plazmoje neatrodo kliniškai požiūriu reikšmingas.

Kitų vaistinių preparatų poveikis raltegraviro farmakokinetikai

Atsižvelgiant į tai, kad raltegravirą daugiausia metabolizuoja UGT1A1, skirti raltegravirą kartu su kitais stipriais UGT1A1 induktoriais, pvz., rifampicinu, reikia atsargiai. Rifampicinas sumažina raltegraviro kiekį plazmoje, poveikis raltegraviro veiksmingumui neaiškus. Vis dėlto jei vartoti kartu su rifampicinu reikia, galima apsvarstyti, ar nevertėtų suaugusiems raltegraviro dozę padvigubinti. Duomenų, kuriais būtų galima vadovautis skiriant raltegravirą kartu su rifampicinu jaunesniems kaip 18 metų pacientams, nėra (žr. 4.4 skyrių). Kitų stiprių vaistinių preparatų metabolizuojančių fermentų induktorių, tokių kaip fenitoinas ar fenobarbitalis, poveikis UGT1A1 yra nežinomas. Ne tokie stiprūs induktoriai (pvz., efavirezas, nevirapinas, etravirinas, rifabutinas, gliukokortikoidai, jonažolės preparatai, pioglitazonas) gali būti skiriami kartu su rekomenduojama raltegraviro doze.

Raltegravirą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra žinomi kaip stiprūs UGT1A1 slopintojai (pvz., atazanaviru), gali padidėti raltegraviro koncentracija plazmoje. Mažiau stiprūs UGT1A1 inhibitoriai (pvz., indinaviras, sakvinaviras) taip pat gali padidinti raltegraviro koncentraciją plazmoje, tačiau, palyginti su atazanaviru, poveikis mažesnis. Be to, raltegraviro kiekį plazmoje gali padidinti tenofoviro dizoproksilio fumaratas, tačiau šio poveikio mechanizmas nežinomas (žr. 3 lentelę). Klinikiniuose tyrimuose didžioji dalis pacientų vartojo atazanavirą ir (arba) tenofoviro dizoproksilio fumaratą, šiuos abu vaistinius preparatus, padidinančius raltegraviro koncentraciją plazmoje, optimizuotos foninės terapijos (angl. *optimized background therapy*, OBT) režimo metu. Stebėtas saugumo pobūdis pacientams, vartojusiems atazanavirą ir (arba) tenofoviro dizoproksilio fumaratą, buvo panašus į šių vaistinių preparatų nevartojusių pacientų saugumo pobūdį, todėl dozės koreguoti nereikia.

Raltegraviro vartojimas kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra divalenčio metalo katijonų, dėl chelatų susidarymo gali sumažinti raltegraviro absorbciją bei sąlygoti raltegraviro koncentracijos plazmoje sumažėjimą. Antacidinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, vartojimas nepraėjus bent 6 valandoms po raltegraviro reikšmingai sumažino raltegraviro koncentraciją plazmoje. Dėl to raltegraviro vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, nerekomenduojama. Raltegravirą vartojant kartu su antacidiniu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje buvo kalcio karbonato, raltegraviro koncentracija plazmoje sumažėjo, tačiau ši sąveika nelaikoma kliniškai reikšminga. Dėl to raltegravirą vartojant kartu su antacidiniu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra kalcio karbonato, dozės koreguoti nereikia.

Raltegraviro vartojimas kartu su kitais skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais (pvz., omeprazolu ar famotidinu) gali padidinti raltegraviro absorbcijos greitį bei raltegraviro koncentraciją plazmoje (žr. 3 lentelę). III fazės klinikinio tyrimo metu saugumo pobūdis pacientams, vartojusiems protonų siurblio inhibitorių ar H₂ antagonistų, ir šių rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų nevartojusiems pacientams buvo panašus. Dėl to, vartojant protonų siurblio inhibitorių ar H₂ antagonistų, dozės koreguoti nereikia.

Visi sąveikos tyrimai atlikti suaugusiems.

3 lentelė

Farmakokinetinės sąveikos duomenys

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Proteazių inhibitoriai (PI)</i>		
atazanaviras/ritonaviras (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 41 % raltegraviro C _{12 val.} ↑ 77 % raltegraviro C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
tipranaviras/ritonaviras (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 24 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 55 % raltegraviro C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
<i>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
efavirenzas (vieną kartą per parą 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 36 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 21 % raltegraviro C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1 indukcija)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
etravirinas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 10 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 34 % raltegraviro C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 indukcija) etravirino AUC ↑ 10 % etravirino C _{12 val.} ↑ 17 % etravirino C _{max} ↑ 4 %	Raltegraviro arba etravirino dozės koreguoti nereikia.
<i>Nukleozidų ir (arba) nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Tenofoviro dizoproksilio fumaratas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 49 % raltegraviro C _{12 val.} ↑ 3 % raltegraviro C _{max} ↑ 64 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) tenofoviro AUC ↓ 10 % tenofoviro C _{24 val.} ↓ 13 % tenofoviro C _{max} ↓ 23 %	Raltegraviro arba tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
<i>CCR5 inhibitoriai</i>		
maravirokas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 37 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 28 % raltegraviro C _{max} ↓ 33 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) maraviroko AUC ↓ 14 % maraviroko C _{12 val.} ↓ 10 % maraviroko C _{max} ↓ 21 %	Raltegraviro arba maraviroko dozės koreguoti nereikia.
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI PRIEŠ HCV		
<i>NS3/4A proteazės inhibitoriai (PI)</i>		
bocepreviras (vienkartinė raltegraviro 400 mg dozė)	raltegraviro AUC ↑ 4 % raltegraviro C _{12val.} ↓ 25 % raltegraviro C _{max} ↑ 11 % (sąveikos mechanizmas nežinomas)	Raltegraviro arba bocepreviro dozės koreguoti nereikia.
ANTIMIKROBINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Antimikobakteriniai</i>		
rifampicinas (vieną kartą per parą 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 40 % raltegraviro C _{12 val.} ↓ 61 % raltegraviro C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1 indukcija)	Rifampicinas sumažina raltegraviro kiekį plazmoje. Jeigu vartojimo kartu su rifampicinu išvengti negalima, tai galima svarstyti galimybę padvigubinti raltegraviro dozę (žr. 4.4 skyrių).
RAMINAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
midazolamas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	midazolamo AUC ↓ 8 % midazolamo C _{max} ↑ 3 %	Raltegraviro arba midazolamo dozės koreguoti nereikia. Šie rezultatai rodo, kad raltegraviras nėra nei CYP3A4 induktorius, nei slopintojas, todėl nesitikima, kad raltegraviras paveiktų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, farmakokinetiką.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
ANTACIDINIAI VAISTINIAI PREPARATAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA METALŲ KATIJONŲ		
antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio hidroksido (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 49 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 63 % raltegraviro C_{max} ↓ 44 % <u>Pavartojus likus 2 valandoms iki raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 51 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 56 % raltegraviro C_{max} ↓ 51 % <u>Pavartojus praėjus 2 valandoms po raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 30 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 57 % raltegraviro C_{max} ↓ 24 % <u>Pavartojus likus 6 valandoms iki raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 13 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 50 % raltegraviro C_{max} ↓ 10 % <u>Pavartojus praėjus 6 valandoms po raltegraviro dozės</u> raltegraviro AUC ↓ 11 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 49 % raltegraviro C_{max} ↓ 10 % (metalo katijonų chelatų susidarymas)	Antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, sumažina raltegraviro koncentraciją plazmoje. Raltegraviro vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, nerekomenduojama.
antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra kalcio karbonato (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↓ 55 % raltegraviro C_{12 val.} ↓ 32 % raltegraviro C_{max} ↓ 52 % (metalo katijonų chelatų susidarymas)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
Kiti METALŲ KATIJONAI		
Geležies druskos	Tikėtina: raltegraviro AUC ↓ (metalo katijonų chelatų susidarymas)	Tikėtina, kad kartu skiriant geležies druskų sumažės raltegraviro koncentracija plazmoje; šį poveikį galima sumažinti geležies druskų vartojant bent dviejų valandų intervalu nuo raltegraviro skyrimo.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)	Derinio vartojimo rekomendacijos
H₂ RECEPTORIŲ BLOKATORIAI IR PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
omeprazolas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 37 % raltegraviro C _{12 val.} ↑ 24 % raltegraviro C _{max} ↑ 51 % (padidėjęs tirpumas)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
famotidinas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	raltegraviro AUC ↑ 44 % raltegraviro C _{12 val.} ↑ 6 % raltegraviro C _{max} ↑ 60 % (padidėjęs tirpumas)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolis Norelgestrominas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	Etinilestradiolio AUC ↓ 2 % Etinilestradiolio C _{max} ↑ 6 % Norelgestromino AUC ↑ 14 % Norelgestromino C _{max} ↑ 29 %	Raltegraviro arba hormoninių kontraceptikų (kurių sudėtyje yra estrogeno ir (arba) progesterono) dozės koreguoti nereikia.
OPIOIDINIAI ANALGETIKAI		
metadonas (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)	metadono AUC ↔ metadono C _{max} ↔	Raltegraviro arba metadono dozės koreguoti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie raltegraviro granulių geriamajai suspensijai vartojimą nėštumo metu nėra. Daug duomenų apie nėščias moteris, pirmuoju nėštumo trimestru vartojusių raltegraviro po 400 mg dozę du kartus per parą (prospektyviniai duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių), nerodo raltegraviro toksinio poveikio apsigimimams. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Vidutinis duomenų kiekis apie nėščias moteris, antruoju ir (arba) trečiuoju nėštumo trimestrais vartojusių raltegraviro po 400 mg dozę du kartus per parą (prospektyviniai duomenys apie 300 – 1 000 nėštumų baigčių) nerodo padidėjusios toksinio poveikio rizikos vaisiui ar naujagimiui.

Raltegraviro granulių geriamajai suspensijai nėštumo metu galima vartoti tik tuomet, jeigu tikėtina nauda viršija galimą riziką vaisiui. Dozavimo rekomendacijos nurodytos 4.2 skyriuje.

Antiretrovirusinio gydymo nėštumo metu registras (angl. Antiretroviral Pregnancy Registry)

Norint stebėti baigtis motinai ir vaisiui, jei nėščia pacientė netyčia pavartojo raltegraviro, buvo įkurtas Antiretrovirusinio gydymo nėštumo metu registras. Gydytojai yra skatinami registruoti pacientės šiame registre.

Įprastai sprendžiant, ar nėščiai moteriai paskirti antiretrovirusinį gydymą nuo ŽIV infekcijos ir tokiu būdu sumažinti vertikalios ŽIV perdavimo naujagimiui pavojų, kad būtų galima apibrėžti saugumą vaisiui, reikia turėti omenyje tyrimų su gyvūnais bei klinikinės nėščiųjų gydymo patirties duomenis.

Žindymas

Raltegraviras / metabolitai išsiskiria į motinos pieną tokiais kiekiais, kad galima tikėtis poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams. Turimi farmakodinamikos ir toksikologijos gyvūnų organizme tyrimų duomenys rodo raltegraviro ar jo metabolitų patekimą į pieną (išsamiau žr. 5.3 skyriuje).

Rizikos naujagimiui ar kūdikiui atmesti negalima.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Žiurkių patinėliams ir patelėms skiriant iki 600 mg/kg per parą dozes, kurios sąlygojo 3 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms rekomenduojamos vartoti dozės, poveikio vaisingumui nebuvo stebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kai kuriuos pacientus gydant deriniais, kurių sudėtyje buvo raltegraviro, buvo pastebėtas svaigulys. Svaigulys gali paveikti kai kurių pacientų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo pobūdžio santrauka

Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu anksčiau negydyti (N = 547) ir anksčiau gydyti (N = 462) suaugusieji vartojo po 400 mg raltegraviro du kartus per parą kartu su fiksuotais arba optimizuotais pagrindinio gydymo deriniais iki 96 savaičių laikotarpiu. Dar 531 anksčiau negydytas suaugęs pacientas vartojo po 1200 mg raltegraviro kartą per parą kartu su emtricitabinu ir tenofoviru dizoproksilio fumaratu iki 96 savaičių laikotarpiu. Žr. 5.1 skyrių.

Gydymo metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, pykinimas ir pilvo skausmas. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo imuniteto atsistatymo sindromas ir išbėrimas. Klinikinių tyrimų metu dėl nepageidaujamų reakcijų raltegraviro vartojimą nutraukė 5 % ar mažiau pacientų.

Rabdomiolizė buvo sunki nepageidaujama reakcija, nedažnai užfiksuota vartojant į rinką pateiktą raltegravirą po 400 mg du kartus per parą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurias tyrėjai laikė priežastiniu ryšiu susijusiomis su raltegraviru (vartotu atskirai arba kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais), bei nustatytos vaistinių preparatų pateikimas į rinką, žemiau pateikiamos pagal organų sistemų klases. Dažnis apibrėžtas kaip dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Dažnis	Raltegraviro nepageidaujamos reakcijos (vartojant jį vieną arba kartu su kitu ARG)
Infekcijos ir infestacijos	nedažnas	lytinių organų pūslelinė, folikulitas, gastroenteritas, paprastoji pūslelinė, herpes viruso sukelta infekcija, juostinė pūslelinė, gripas, limfmazgių pūlinys, užkrečiamasis moliuskas, nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	nedažnas	odos papiloma

Organų sistemų klasė	Dažnis	Raltegraviro nepageidaujamos reakcijos (vartojant jį vieną arba kartu su kitu ARG)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	nedažnas	anemija, geležies stokos mažakraujystė, limfmazgių skausmas, limfadenopatija, neutropenija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	nedažnas	imuniteto atsistatymo sindromas, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui, padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	dažnas	apetito sumažėjimas
	nedažnas	išsekimas, cukrinis diabetas, dislipidemija, hipercholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, apetito padidėjimas, polidipsija, kūno riebalų sutrikimas
Psichikos sutrikimai	dažnas	nenormalūs sapnai, nemiga, košmariški sapnai, nenormalus elgesys, depresija
	nedažnas	psichikos sutrikimai, mėginimas nusižudyti, nerimas, sumišimo būseną, depresinė nuotaika, didžioji depresija, vidurinioji nemiga, nuotaikos pakitimas, panikos ataka, miego sutrikimas, mintys apie savižudybę, savižudiškas elgesys (ypač pacientams, kurie sirgo psichikos liga)
Nervų sistemos sutrikimai	dažnas	galvos svaigimas, galvos skausmas, psichomotorinis hiperaktyvumas
	nedažnas	amnezija, riešo kanalo tunelinis sindromas, pažinimo sutrikimas, dėmesio sutrikimas, posturalinis galvos svaigimas, disgeuzija, hipersomnija, hipestezija, letargija, atminties sutrikimas, migrena, periferinė neuropatija, parastezija, mieguistumas, įtampos tipo galvos skausmas, drebulys, blogas miegas
Akių sutrikimai	nedažnas	regėjimo pablogėjimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	dažnas	galvos svaigimas
	nedažnas	spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	nedažnas	palpitacijos, sinusinė bradikardija, skilvelinės ekstrasistolės
Kraujagyslių sutrikimai	nedažnas	karščio pylimas, hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	nedažnas	disfonija, kraujavimas iš nosies, nosies užburkimas
Virškinimo trakto sutrikimai	dažnas	pilvo pūtimas, pilvo skausmas, viduriavimas, meteorizmas, pykinimas, vėmimas, nevirškinimas
	nedažnas	gastritas, nemalonus pojūtis pilvo srityje, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo skausmingumas, nemalonus pojūtis išangės ir tiesiosios žarnos srityje, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, nemalonus pojūtis epigastriume, erozinis duodenitas, raugėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, dantenų uždegimas, liežuvio uždegimas, skausmingas rijimas, ūminis pankreatitas, pepsinė opa, kraujavimas iš tiesiosios žarnos
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	nedažnas	hepatitas, kepenų steatozė, alkoholinis hepatitas, kepenų veiklos nepakankamumas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Raltegraviro nepageidaujamos reakcijos (vartojant jį vieną arba kartu su kitu ARG)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažnas	išbėrimas
	nedažnas	aknė, nuplikimas, akneiforminis dermatitas, sausa oda, eritema, veido išsekimas, per didelis prakaitavimas, lipoatrofija, įgyta lipodistrofija, lipohipertrofija, naktinis prakaitavimas, niežulys, išplitęs niežulys, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, niežintis išbėrimas, odos pažeidimas, dilgėlinė, kseroderma, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, vaisto sukeltas išbėrimas kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. DRESS sindromas)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	nedažnas	sąnarių skausmas, sąnarių uždegimas, nugaros skausmas, pilvo šono skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, mialgija, kaklo skausmas, osteopenija, galūnių skausmas, tendinitas, rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	nedažnas	inkstų nepakankamumas, nefritas, inkstų akmenligė, nikturija, inkstų cistos, inkstų funkcijos sutrikimas, tubulointerstininis nefritas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	nedažnas	erekcijos sutrikimas, ginekomastija, menopauzės simptomai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažnas	silpnumas, nuovargis, karščiavimas
	nedažnas	nemalonus pojūtis krūtinės srityje, šaltkrėtis, veido edema, padaugėję riebalinio audinio, įtampos jautumas, negalavimas, darinys pažandėje, periferinė edema, skausmas
Tyrimai	dažnas	padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas, atipiniai limfocitai, padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs kasos amilazės aktyvumas kraujyje
	nedažnas	sumažėjęs absoliutus neutrofilų skaičius, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, sumažėjęs albumino kiekis kraujyje, padidėjęs kraujo amilazės aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo azoto kiekis kraujyje, padidėjęs kreatininfosfokinazės aktyvumas, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje nevalgius, gliukozė šlapime, padidėjęs didelio tankio lipoproteinų kiekis, padidėjęs tarptautinis normuotas santykis, padidėjęs mažo tankio lipoproteinų kiekis, sumažėjęs trombocitų skaičius, teigiamas eritrocitų šlapime tyrimas, padidėjusi juosmens apimtis, padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs leukocitų skaičius
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	nedažnas	atsitiktinis perdozavimas

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Anksčiau gydytiems ir dar negavusiems gydymo pacientams, kurie pradėjo vartoti raltegravirą kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais, buvo pastebėti vėžio atvejai. Specifinio vėžio tipai ir dažniai buvo tokie, kokių buvo galima tikėtis sunkių imunodeficitą turinčioje populiacijoje. Vėžio atsiradimo rizika šiuose tyrimuose buvo panaši grupėse, kuriose pacientai gavo raltegravirą, ir grupėse, kuriose pacientai gavo palyginamuosius preparatus.

Pacientams, gydytiems raltegraviru, buvo stebėti II-IV laipsnio kreatinkinazės laboratoriniai nukrypimai. Pastebėti miopatijos ir rbdomiolizės atvejai. Pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi nustatyta miopatija arba rbdomiolizė arba yra padidėjęs jų pavojus, pavyzdžiui, pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, žinomai galinčių sąlygoti minėtas būkles, raltegraviro reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Ypač pacientams, turintiems pripažintų rizikos veiksnių, sergantiems progresavusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gydomiems sudėtine antiretrovirusine terapija, buvo pastebėti kaulų nekrozės atvejai. Jų dažnis yra nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Šios klinikinės nepageidaujamos reakcijos mažiausiai vieną kartą pasireiškė kaip sunkios: lyties organų pūslelinė, anemija, imuniteto atsistatymo sindromas, depresija, psichikos sutrikimas, bandymas nusižudyti, gastritas, hepatitas, inkstų veiklos nepakankamumas, atsitiktinis perdozavimas.

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo gydyti pacientai, išbėrimas, nepriklausomai nuo priežasties, buvo dažniau stebėtas pacientams, kuriems buvo taikomos raltegraviro su darunaviru schemos, lyginant su pacientais, vartojusiais raltegravirą be darunaviro ar darunavirą be raltegraviro. Išbėrimas, kuris, tyrėjo manymu, buvo susijęs su vaistiniu preparatu, pasireiškė panašiu dažniu. Pagal ekspoziciją pakoreguotas išbėrimo dažnis (visos priežastys) buvo atitinkamai 10,9, 4,2 ir 3,8 per 100 pacientų metų (angl. *PYR*), o nuo vaisto priklausomas išbėrimo dažnis buvo atitinkamai 2,4, 1,1 ir 2,3 per 100 *PYR*. Klinikinių tyrimų metu stebėtas išbėrimas buvo lengvas arba vidutinio sunkumo, dėl jo nutraukti gydymo nereikėjo (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, užsikrėtę dar ir hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 79 pacientai, kartu infekuoti hepatitu B, 84 – kartu infekuoti hepatitu C ir 8 – kartu infekuoti hepatitais B ir C, kurie vartojo raltegravirą kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo ŽIV-1. Bendrasis raltegraviro saugumo pobūdis pacientams, kartu infekuotiems hepatito B ir (arba) C virusų, buvo panašus kaip jų neinfekuotiesiems, tačiau AST ir ALT aktyvumo nukrypimų nuo normos šiek tiek dažniau pasitaikė kartu hepatito B ir (arba) C virusų infekuotųjų pogrupyje.

Po 96 savaičių anksčiau gydytiems pacientams 2 ar didesnio laipsnio laboratoriniai nukrypimai, atspindintys AST, ALT ar bendrojo bilirubino rodmenų pablogėjimo laipsnį, lyginant su pradiniais duomenimis, pasireiškė atitinkamai 29 %, 34 % ir 13 % raltegraviru gydytų koinfekuotų pacientų, lyginant su 11 %, 10 % ir 9 % nuo visų kitų raltegraviru gydytų pacientų. 240-ąją savaitę anksčiau negydytiems pacientams 2 ar didesnio laipsnio laboratoriniai nukrypimai, atspindintys AST, ALT ar bendrojo bilirubino rodmenų pablogėjimo laipsnį, lyginant su pradiniais duomenimis, pasireiškė atitinkamai 22 %, 44 % ir 17 % raltegraviru gydytų koinfekuotų pacientų, lyginant su 13 %, 13 % ir 5 % nuo visų kitų raltegraviru gydytų pacientų.

Vaikų populiacija

Nuo 2 iki 18 metų amžiaus vaikai ir paaugliai

Raltegraviras, skiriant jį kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, yra ištirtas klinikinio tyrimo IMPAACT P1066 metu su 126 ŽIV-1 užsikrėtusiais vaikais ir paaugliais nuo 2 iki 18 metų amžiaus, kuriems jau buvo taikytas antiretrovirusinis gydymas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Iš šių 126 pacientų 96 vartojo rekomenduojamą raltegraviro dozę.

Šiems 96 vaikams ir paaugliams nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis, tipas ir sunkumas iki 48-osios savaitės buvo panašūs į stebėtusius suaugusiems pacientams.

Vienam pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio klinikinė nepageidaujama reakcija į vaistą: psichomotorinis hiperaktyvumas, nenormalus elgesys ir nemiga; vienam pacientui pasireiškė 2-ojo laipsnio sunki nepageidaujama reakcija į vaistą: alerginis išbėrimas.

Vienam pacientui pasireiškė su vaistu susiję laboratorinių tyrimų nukrypimai, kurie buvo vertinti kaip sunkūs: 4-ojo laipsnio AST ir 3-iojo laipsnio ALT.

Nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus kūdikiai ir maži vaikai

Be to, raltegraviras, skiriant jį kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais preparatais, klinikinio tyrimo IMPAACT P1066 metu yra ištirtas su 26 ŽIV-1 užkrėstais kūdikiais ir mažais vaikais nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Šiems 26 kūdikiams ir mažiems vaikams nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis, tipas ir sunkumas iki 48-osios savaitės buvo panašūs į stebėtusius suaugusiems pacientams.

Vienam pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio sunkus, su vaisto vartojimu susijęs, alerginis išbėrimas, dėl kurio gydymą reikėjo nutraukti.

ŽIV-1 paveikti naujagimiai

Įtraukimo į IMPAACT P1110 tyrimą (žr. 5.2 skyrių) kriterijus atitiko kūdikiai, buvę bent 37 savaičių gestacinio amžiaus ir svėrę bent 2 kg. 16 naujagimių pavartojo 2 ISENTRESS dozes per pirmąsias 2 gyvenimo savaites, 26 naujagimiai vartojo šį vaistinį preparatą 6 savaites kasdien, visi stebėti 24 savaites. Su vaistiniu preparatu susijusių klinikinių nepageidaujamų reiškinių nebuvo, bet užfiksuoti 3 su juo susiję laboratoriniai nepageidaujami reiškiniai: viena trumpalaikė 4 laipsnio neutropenija tiriamajam taikius motinos infekcijos perdavimo vaikui profilaktiką su zidovudinu (angl. *prevention of mother to child transmission*, PMTCT), ir du bilirubino koncentracijos padidėjimo atvejai (po vieną 1 ir 2 laipsnio), kurie laikyti nesunkiais ir nereikalavo specialaus gydymo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [Appendix V](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie gydymą perdozavus raltegraviro nėra.

Perdozavus tikslinga taikyti standartines palaikomojo gydymo priemones, pvz., pašalinti nesirezorbuojusį vaistinį preparatą iš virškinimo trakto, taikyti klinikinį stebėjimą (įskaitant elektrokardiogramos užrašymą) ir, jei reikia, pradėti palaikomąjį gydymą. Reikia prisiminti, kad klinikiniam vartojimui raltegraviras tiekiamas kalio druskos pavidalu. Kiek raltegraviro galėtų būti pašalinama dializės būdu, nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai, integrazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AJ01.

Veikimo mechanizmas

Raltegraviras yra integrazės gijos pernešimo inhibitorius, aktyvus prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV-1). Raltegraviras slopina integrazės, ŽIV viruse užkoduoto baltymo, katalizinį aktyvumą, kuris būtinas viruso replikacijai. Integrazės slopinimas apsaugo nuo ŽIV genomo kovalentinio įsiskverbimo (integracijos) į ląstelės taikinio genomą. Neintegruoti ŽIV genomai negali tiesiogiai gaminti naujų užkrečiamų viruso dalelių, taigi, integracijos slopinimas apsaugo nuo virusų dauginimosi.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Raltegraviras, kai jo koncentracija 31 ± 20 nmol, 95 % slopino (IC_{95}) ŽIV-1 replikaciją (susijusį su negydyta ir virusu infekuota kultūra) žmogaus T limfocitinių ląstelių kultūrose, infekuotose ląstelių linijai pritaikytu ŽIV-1 variantu H9IIB. Be to, raltegraviras slopino virusų replikaciją mitogenu aktyvuotose žmogaus periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių kultūrose, infekuotose skirtingais, svarbiausiais klinikiniais ŽIV-1 izolatais, tarp kurių buvo izoliatų iš 5 ne-B potipių ir atsparių atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams ir proteazių inhibitoriams izoliatų. Vienkartinio ciklo infekcijos tyrime raltegraviras slopino 23 ŽIV izoliatų, atstovaujančių 5 ne-B potipius ir 5 cirkuliuojančias rekombinacines formas, infekciją, IC_{50} dydžiui svyruojant nuo 5 iki 12 nmol.

Atsparumas

Dauguma virusų izoliatų, gautų iš pacientų, kuriems raltegraviras sukėlė nepakankamą virusologinį slopinimą, dėl atsiradusių dviejų ar daugiau integrazės mutacijų buvo labai atsparūs raltegravirui. Dauguma virusų turėjo žymines mutacijas 155-os aminorūgšties vietoje (N155 pakeista į H), 148-os aminorūgšties vietoje (Q148 pakeista į H, K ar R) arba 143-os aminorūgšties vietoje (Y143 pakeista į H, C ar R), kartu su viena ar keliomis papildomomis integrazės mutacijomis (pvz., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Žyminės mutacijos sumažindavo virusų jautrumą raltegravirui. Kitos papildomos mutacijos sąlygodavo tolesnį jautrumo raltegravirui mažėjimą. Faktoriai, kurie sumažindavo atsparumo išsivystymo tikimybę, buvo mažesnis pradinis virusinis krūvis ir kitų aktyvių antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimas. Atsparumą raltegravirui suteikiančios mutacijos įprastai suteikia atsparumą dar ir integrazės gijos pernešimo inhibitoriui elvitegravirui. 143-osios aminorūgšties vietoje esančios mutacijos suteikia didesnę atsparumą raltegravirui, nei elvitegravirui, o E92Q mutacija suteikia didesnę atsparumą elvitegravirui, nei raltegravirui. 148-osios aminorūgšties vietoje mutaciją, kartu su viena ar daugiau kitų atsparumo raltegravirui mutacijų, turintys virusai taip pat gali būti kliniškai reikšmingai atsparūs dolutegravirui.

Klinikinė patirtis

Raltegraviro veiksmingumo įrodymai yra paremti dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai aklu, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų (BENCHMRK 1 ir BENCHMRK 2, protokolai 018 ir 019), kuriuose dalyvavo jau gavę antiretrovirusinį gydymą ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, 96 savaitių duomenų analize ir atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, aktyviu vaistu kontroliuoto klinikinio tyrimo (STARTMRK, protokolai 021), kuriame dalyvavo dar negavę antiretrovirusinio gydymo ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, 240 savaitių duomenų analize.

Veiksmingumas

Anksčiau gydyti suaugę pacientai

BENCHMRK 1 ir BENCHMRK 2 (daugiacentriai, atsitiktinių imčių, dvigubai akli, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai) vertino raltegraviro po 400 mg du kartus per parą dozės derinių su

optimizuota fonine terapija (OBT), lyginant su placebo su optimizuota fonine terapija, saugumą ir antiretrovirusinį aktyvumą ŽIV infekuotiems 16 metų ar vyresniems pacientams, kuriems dokumentais patvirtintas rezistentiškumas mažiausiai 1 vaistiniam preparatui iš kiekvienos iš 3 antiretrovirusinių vaistinių preparatų klasių (NATI, NNATI, PI). Prieš randomizaciją tyrėjas parinkdavo optimizuotą foninę terapiją remdamasis paciento ankstesnio gydymo istorija bei pradiniu genotipiniu ir fenotipiniu viruso rezistentiškumo tyrimu.

Pacientų demografiniai (lytis, amžius ir rasė) ir pradiniai požymiai buvo panašūs tarp grupių, gaunančių raltegraviro po 400 mg du kartus per parą ir placebo. Pacientų ankstesnio gydymo medianos buvo 12 antiretrovirusinių vaistinių preparatų ir 10 metų. Optimizuotos foninės terapijos metu buvo skirti medianiniai 4 antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai.

48 ir 96 savaitių rezultatų analizė

4 lentelėje pateiktos ilgalaikės baigtys (48-ąją ir 96-ąją savaitę) pacientams, vartojusiems rekomenduojamą raltegraviro po 400 mg du kartus per parą dozę jungtiniame BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 tyrime.

4 lentelė

Veiksmingumo 48-ąją ir 96-ąją savaitę rezultatai

Jungtinis BENCHMRK 1 ir 2 tyrimas	48 savaitės		96 savaitės	
	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą + OBT (N = 462)	Placebas + OBT (N = 237)	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą + OBT (N = 462)	Placebas + OBT (N = 237)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml (95 % PI)				
procentinė dalis				
Visi pacientai [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopijų/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4 ląstelių skaičius ≤ 50 ląstelių/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50, bet	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Jautrumo balas (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 ir daugiau	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml (95 % PI)				
procentinė dalis				
Visi pacientai [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopijų/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4 ląstelių skaičius ≤ 50 ląstelių/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50, bet	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Jautrumo balas (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 ir daugiau	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Vidutinis CD4 ląstelių pokytis (95 % PI), ląstelių/mm³				

Visi pacientai [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopijų/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4 ląstelių skaičius	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
≤ 50 ląstelių/mm ³				
> 50, bet	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Jautrumo balas (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 ir daugiau	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Nebaigusieji tyrimo yra priskirti nepakankamo gydymo grupei: pacientai, kurie gydymą nutraukė per anksti, po to prilyginti nepakankamo atsako pacientams. Pateikta reagavusių į gydymą pacientų procentinė dalis ir susijęs 95 % pasikliautinis intervalas (PI).

[‡] Analizei pagal prognostinius veiksnius atlikti virusologinis nepakankamumas buvo perkeltas procentinei daliai < 400 ar 50 kopijų/ml. Skaičiuojant vidutinį CD4 pokytį, virusologiniams nepakankamumams buvo perkelti pradiniai duomenys.

[§] Genotipinio jautrumo balas (angl. *The Genotypic Sensitivity Score, GSS*) apibrėžiamas kaip bendrasis optimizuotos foninės terapijos metu skirtų geriamųjų antiretrovirusinių vaistinių preparatų skaičius, kuriam iš paciento gauti viruso izoliatai buvo genotipiškai jautrūs, remiantis genotipinio atsparumo tyrimu. Enfuvirtidu dar negydytų pacientų gydymas optimizuota fonine terapija, kurios sudėtyje buvo enfuvirtidas, buvo skaičiuotas kaip vienas aktyvus optimizuotos foninės terapijos vaistinis preparatas. Panašiai ir darunaviro skyrimas optimizuotos foninės terapijos metu darunaviru dar negydytiems pacientams buvo skaičiuotas kaip vienas aktyvus optimizuotos foninės terapijos vaistinis preparatas.

Raltegraviro ŽIV RNR < 50 kopijų/ml virusologinis atsakas (taikant požūrį, kad nebaigusieji tyrimo = nepakankamam gydymui) gautas 61,7 % pacientų 16-ąją savaitę, 62,1 % pacientų 48-ąją savaitę ir 57,0 % pacientų 96-ąją savaitę. Kai kuriems pacientams pasireiškė viruso atkrytis tarp 16 ir 96 savaičių. Su nepakankamu atsaku susiję veiksniai yra didelis pradinis virusų kiekis ir optimizuota foninė terapija, kurios sudėtyje nebuvo nors vieno veiksmingo preparato.

Perėjimas prie raltegraviro

SWITCHMRK 1 ir 2 (protokolai 032 ir 033) tyrimuose buvo įvertintas ŽIV infekuotų pacientų, gaunančių slopinantį (atrankos metu ŽIV RNR < 50 kopijų/ml; stabili schema > 3 mėnesius) 200 mg lopinaviro ir po 2 tabletes po 50 mg du kartus per parą ritonaviro bei mažiausiai 2 nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių gydymą, ir atsitiktinai jie buvo paimti santykiu 1:1 tęsti lopinaviro ir po 2 tabletes du kartus per parą ritonaviro schemą (n = 174 ir n = 178, atitinkamai) arba lopinaviras ir ritonaviras buvo pakeisti raltegraviru po 400 mg du kartus per parą (n = 174 ir n = 176, atitinkamai). Pacientai, kuriems yra buvęs virusologinis nepakankamumas, nebuvo atmesti, ir anksčiau buvusio antiretrovirusinio gydymo kiekis nebuvo ribojamas.

Šie tyrimai buvo nutraukti po pirminės veiksmingumo analizės 24-ąją savaitę, kadangi neparodė raltegraviro ne mažesnio veiksmingumo lyginant su lopinaviru ir ritonaviru. Abiejuose tyrimuose 24-ąją savaitę ŽIV RNR slopinamas iki mažiau negu 50 kopijų/ml laikėsi 84,4 % raltegraviro grupėje lyginant su 90,6 % lopinaviro ir ritonaviro grupėje (nebaigusieji = nepakankamumas). Dėl poreikio skirti raltegravirą su dviem kitais veikliais preparatais žiūrėkite 4.4 skyrių.

Anksčiau negydyti suaugę pacientai

Klinikiniame tyrime STARTMRK (daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, aktyviu preparatu kontroliuotame) buvo vertintas raltegraviro po 400 mg du kartus per parą saugumas ir antiretrovirusinis aktyvumas, lyginant su 600 mg efavirenzo prieš miegą kartu su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu, gydant anksčiau negydytus ŽIV infekuotus pacientus, kuriems ŽIV RNR > 5 000 kopijų/ml. Atsitiktinės imtys buvo suskirstytos atrenkant pagal ŽIV RNR kiekį (≤ 50 000 kopijų/ml; ir > 50 000 kopijų/ml) ir pagal hepatito B ar C būklę (teigiama ar neigiama).

Pacientų demografiniai (lytis, amžius ir rasė) ir pradiniai požymiai buvo panašūs tarp grupių, gaunančių raltegravirą po 400 mg du kartus per parą ir efavirenzo 600 mg prieš miegą.

48-osios ir 240-osios savaitių rezultatų analizė

Atsižvelgiant į pirminį veiksmingumo tyrimo tikslą, pacientų, 48-ąją savaitę pasiekusių ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, dalis buvo 241 iš 280 (86,1 %) raltegraviro vartojusių grupėje ir 230 iš 281 (81,9 %) efavirenzo grupėje. Gydomo skirtumas (raltegraviras – efavirencas) buvo 4,2 %, su juo susijęs 95 % PI (-1,9; 10,3), įrodantis, kad raltegraviras yra ne mažiau veiksmingas negu efavirencas (ne mažesnio veiksmingumo $p < 0,001$). 240-ąją savaitę gydymo skirtumas (raltegraviras – efavirencas) buvo 9,5 %, su juo susijęs 95 % PI (1,7; 17,3). 48-osios ir 240-osios savaitės baigtys pacientams, vartojusiems rekomenduojamą raltegraviro 400 mg du kartus per parą dozę STARTMRK tyrime yra išdėstytos 5 lentelėje.

5 lentelė

Veiksmingumo 48-ąją ir 240-ąją savaitę rezultatai

STARTMRK tyrimas	48-oji savaitė		240-oji savaitė	
	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą (N = 281)	600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282)	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą (N = 281)	600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282)
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml (95 % PI) procentinė dalis				
Visi pacientai [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
> 100 000 kopijų/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
≤ 100 000 kopijų/ml	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
CD4 ląstelių skaičius				
≤ 50 ląstelių/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 50 ir	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
≤ 200 ląstelių/mm ³	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
> 200 ląstelių/mm ³	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Viruso potipis <i>Clade B</i>				
Ne <i>Clade B</i>				
Vidutinis CD4 ląstelių pokytis (95 % PI), ląstelių/mm³				
Visi pacientai [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Pradiniai duomenys [‡]				
ŽIV RNR	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
> 100 000 kopijų/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
≤ 100 000 kopijų/ml	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
CD4 ląstelių skaičius				
≤ 50 ląstelių/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 50 ir	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
≤ 200 ląstelių/mm ³				
> 200 ląstelių/mm ³				

STARTMRK tyrimas	48-oji savaitė		240-oji savaitė	
	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą (N = 281)	600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282)	Po 400 mg raltegraviro du kartus per parą (N = 281)	600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282)
Viruso potipis <i>Clade B</i>	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ne <i>Clade B</i>	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Nėbaigusieji tyrimo yra priskirti nepakankamo gydymo grupei: pacientai, kurie gydymą nutraukė per anksti, po to prilyginti nepakankamo atsako pacientams. Pateikta reagavusių į gydymą pacientų procentinė dalis ir susijęs 95 % pasikliautinis intervalas (PI).

‡ Analizei pagal prognostinius veiksnius atlikti virusologinius nepakankamumas buvo perkeltas procentinei daliai < 50 ar 400 kopijų/ml. Skaičiuojant vidutinį CD4 pokytį, virusologiniams nepakankamumams buvo perkelti pradiniai duomenys.

Pastabos: Analizė paremta visais turimais duomenimis.
Raltegraviras ir efavirenasas buvo skiriami su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilio fumaratu.

Vaikų populiacija

Nuo 2 iki 18 metų amžiaus vaikai ir paaugliai

IMPAACT P1066 yra I/II fazės atviras, daugiacentris klinikinis tyrimas, skirtas vertinti raltegraviro farmakokinetikos pobūdį, saugumą, toleravimą ir veiksmingumą ŽIV infekuotiems vaikams. Į šį tyrimą buvo įtraukti 126 jau gydyti vaikai ir paaugliai nuo 2 iki 18 metų amžiaus. Pacientai buvo stratifikuoti pagal amžių, pirmiau įtraukiant paauglius, o tada iš eilės vis jaunesnius vaikus. Pacientai vartojo arba 400 mg tabletes (nuo 6 iki 18 metų amžiaus), arba kramtomąsias tabletes (nuo 2 iki mažiau kaip 12 metų amžiaus). Raltegraviras buvo skiriamas kartu su optimizuota fonine terapija.

Pradinis dozės nustatymo etapas buvo intensyvus farmakokinetikos vertinimas. Dozės parinkimas buvo paremtas tuo, kad raltegraviro ekspozicija plazmoje ir mažiausia jo koncentracija prieš skiriant sekančią dozę būtų panašios į stebėtas suaugusiųjų organizme, bei priimtinu trumpalaikiu saugumu. Parinkus dozę papildomi pacientai į tyrimą buvo įtraukti ilgalaikio saugumo, toleravimo ir veiksmingumo vertinimui. Iš šių 126 pacientų 96 vartojo rekomenduojamą raltegraviro dozę (žr. 4.2 skyrių).

6 lentelė

Prieš pradedant tyrimą buvusios charakteristikos ir veiksmingumo baigtys 24-ąją ir 48-ąją tyrimo IMPAACT P1066 savaitėmis (nuo 2 iki 18 metų amžiaus vaikai)

Parametrai	Galutinės dozės populiacija	
	N = 96	
Demografiniai		
Amžiaus (metais) mediana [ribos]	13 [2-18]	
Vyrai	49 %	
Rasė		
Europidai	34 %	
Juodaodžiai	59 %	
Prieš pradedant tyrimą buvusios charakteristikos		
ŽIV-1 RNR kiekio plazmoje (log ₁₀ kopijų/ml) vidurkis [ribos]	4,3 [2,7-6]	
CD4 ląstelių skaičiaus (ląstelių/mm ³) mediana [ribos]	481 [0-2 361]	
CD4 procentinės dalies mediana [ribos]	23,3 % [0-44]	
ŽIV-1 RNR > 100 000 kopijų/ml	8 %	
CDC ŽIV kategorija B ar C	59 %	
Prieš tyrimą taikytas ARG pagal klases		
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)	78 %	
Proteazių inhibitoriai (PI)	83 %	
	24-oji savaitė	48-oji savaitė
Atsakas		
Pasiektas ≥ 1 log ₁₀ ŽIV RNR sumažėjimas nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ar < 400 kopijų/ml	72 %	79 %

Parametrai	Galutinės dozės populiacija	
	N = 96	
Pasiektas ŽIV RNR kiekis < 50 kopijų/ml	54 %	57 %
Vidutinis CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimas (%) nuo buvusio prieš pradedant tyrimą	119 ląstelių/mm ³ (3,8 %)	156 ląstelės/mm ³ (4,6 %)

Nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus kūdikiai ir maži vaikai

Be to, į klinikinį tyrimą IMPAACT P1066 buvo įtraukti nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus ŽIV užkrėsti kūdikiai ir maži vaikai, kuriems antiretrovirusinė terapija jau buvo taikyta kaip ŽIV perdavimo iš motinos vaikui profilaktika ir (arba) sudėtinė antiretrovirusinė terapija ŽIV infekcijos gydymui. Raltegraviras buvo skiriamas granulių geriamajai suspensijai farmacine forma, nepriklausomai nuo valgio, kartu su optimizuota fonine terapija, kurią dviems trečdaliams pacientų sudarė lopinaviras ir ritonaviras.

7 lentelė

Prieš pradedant tyrimą buvusios charakteristikos ir veiksmingumo baigtys 24-ąją ir 48-ąją tyrimo IMPAACT P1066 savaitėmis (nuo 4 savaičių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus vaikai)

Parametrai	N = 26	
Demografiniai		
Amžius (savaitėmis) mediana [ribos]	28 [4-100]	
Vyriška lytis	65 %	
Rasė		
Europidai	8 %	
Juodaodžiai	85 %	
Prieš pradedant tyrimą buvusios charakteristikos		
ŽIV-1 RNR kiekio plazmoje (log ₁₀ kopijų/ml) vidurkis [ribos]	5,7 [3,1 - 7]	
CD4 ląstelių skaičiaus (ląstelių/mm ³) mediana [ribos]	1400 [131 - 3648]	
CD4 procentinės dalies mediana [ribos]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
ŽIV-1 RNR > 100 000 kopijų/ml	69 %	
CDC ŽIV kategorija B ar C	23 %	
Prieš tyrimą taikytas ARG pagal klases		
NNATI	73 %	
NATI	46 %	
PI	19 %	
	24-oji savaitė	48-oji savaitė
Atsakas		
Pasiektas ≥ 1 log ₁₀ ŽIV RNR sumažėjimas nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ar < 400 kopijų/ml	91 %	85 %
Pasiektas ŽIV RNR kiekis < 50 kopijų/ml	43 %	53 %
Vidutinis CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimas (%) nuo buvusio prieš pradedant tyrimą	500 ląstelių/mm ³ (7,5 %)	492 ląstelės/mm ³ (7,8 %)
	24-oji savaitė	48-oji savaitė
Virusologinė nesėkmė		
Nereagavo į gydymą	0	0
Patyrė atkrytį	0	4
Skaičius, kuriems nustatytas genotipas*	0	2

*Vienam pacientui buvo nustatyta mutacija 155-ojoje padėtyje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Nevalgusiems sveikiems savanoriams išgėrus vienkartinę raltegraviro dozę, nustatyta, kad raltegraviras absorbuojamas greitai, jo t_{max} yra maždaug 3 valandos po dozės, išgertos nevalgus. Raltegraviro AUC ir C_{max} dozės ribose nuo 100 mg iki 1 600 mg didėja proporcingai dozei.

Raltegraviro $C_{12\text{ val}}$ dozės ribose nuo 100 mg iki 800 mg didėja proporcingai dozei, o dozės ribose nuo 100 mg iki 1 600 mg didėja šiek tiek lėčiau negu didėtų proporcingai dozei. Dozės proporcingumas pacientų organizme nebuvo tirtas.

Dozuojant du kartus per parą, farmakokinetinė pusiausvyra pasiekama greitai, maždaug per pirmąsias 2 paras. Sprendžiant pagal AUC ir C_{max} , raltegraviras beveik nesikaupia, o $C_{12\text{ val}}$ įrodo, kad šiek tiek kaupiasi. Absoliutusias biologinis raltegraviro prieinamumas nenustatytas.

Raltegraviras gali būti vartojamas valgio metu arba nevalgius. Pagrindinių saugumo ir veiksmingumo tyrimų su ŽIV užsikrėtusiais pacientais metu raltegraviras buvo skiriamas neatsižvelgiant į maistą. Kartotinių raltegraviro dozių skyrimas po vidutiniškai riebaus maisto kliniškai reikšmingu laipsniu raltegraviro AUC nepaveikė, o tik padidino 13 %, lyginant su AUC nevalgius. Raltegraviro $C_{12\text{ val}}$ buvo 66 % didesnė, o C_{max} buvo 5 % didesnė skiriant vidutiniškai riebiai pavalgius, negu nevalgius. Raltegravirą vartojus po labai riebaus maisto, AUC ir C_{max} padidėjo maždaug 2 kartus, $C_{12\text{ val}}$ padidėjo 4,1 karto. Raltegravirą vartojus po neriebaus maisto, AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 46 % ir 52 %, $C_{12\text{ val}}$ iš esmės nepakito. Pasirodė, kad maistas didina farmakokinetikos kintamumą, lyginant su farmakokinetika nevalgius.

Apibendrinant, buvo stebėtas didelis raltegraviro farmakokinetikos kintamumas. BENCHMRK 1 ir 2 metu stebėtos $C_{12\text{ val}}$ kintamumo tarp tiriamųjų variacijos koeficientas (VK) buvo 212 %, o vieno tiriamojo VK buvo 122 %. Kintamumo priežastimis gali būti vartojimo kartu su maistu ir kitais vaistiniais preparatais skirtumai.

Pasiskirstymas

Maždaug 83 % raltegraviro susijungia su žmogaus plazmos baltymais, kai jo koncentracija nuo 2 iki 10 mikromolių.

Raltegraviras lengvai prasiskverbia per žiurkių placentą, bet į smegenis pastebimas kiekis nepatenka.

Dviejų klinikinių tyrimų su ŽIV-1 infekuotais pacientais, vartojusiais po 400 mg raltegraviro du kartus per parą, metu raltegraviras būdavo lengvai aptinkamas smegenų skystyje. Pirmojo tyrimo ($n = 18$) metu koncentracijos smegenų skystyje mediana buvo 5,8 % (svyravo nuo 1 iki 53,5 %) atitinkamos koncentracijos plazmoje. Antrojo tyrimo ($n = 16$) metu, koncentracijos smegenų skystyje mediana buvo 3 % (svyravo nuo 1 iki 61 %) atitinkamos koncentracijos plazmoje. Šios medianų proporcijos yra maždaug nuo 3 iki 6 kartų mažesnės už laisvojo raltegraviro frakciją plazmoje.

Biotransformacija ir šalinimas

Raltegraviro tariamas galutinis pusinio gyvavimo laikas yra maždaug 9 valandos, skaičiuojant pagal daugumą AUC pusinio laiko alfa fazė trumpesnė (maždaug viena valanda). Išgėrus radioaktyviai žymėto raltegraviro dozę, maždaug 51 % dozės pašalinamas su išmatomis, o 32 % – su šlapimu. Išmatose randamas tik raltegraviras, kurio didžioji dalis tikriausiai susidaro hidrolizuojantis raltegraviro gliukuronidams, kurie sekretuojami į tulžį, kaip nustatyta ikiklinikiniuose tyrimuose. Šlapime aptikti du komponentai, vadinami raltegraviru ir raltegraviro gliukuronidu. Jie sudaro atitinkamai maždaug 9 % ir 23 % dozės. Daugiausiai cirkuliavo raltegraviro. Jis sudarė apie 70 % bendrojo radioaktyvumo. Likęs radioaktyvumas plazmoje buvo priskaičiuotas raltegraviro gliukuronidui. Tyrimai, naudojant izoformai selektyvius cheminius inhibitorius ir cDNR skirtas UDP-gliukuronoziltransferazes (UGT), parodė, kad UGT1A1 yra pagrindinis fermentas, atsakingas už raltegraviro gliukuronido susidarymą. Tokiu būdu šie duomenys rodo, kad pagrindinis raltegraviro klirenso žmogaus organizme mechanizmas yra su UGT1A1 susijusi gliukuronidacija.

UGT1A1 polimorfizmas

Palyginus 30 tiriamųjų, turinčių *28/*28 genotipą, su 27 tiriamaisiais, turinčiais įprastą genotipą, AUC geometrinių vidurkių santykis (90 % PI) buvo 1,41 (0,96; 2,09), o $C_{12\text{ val}}$ geometrinių vidurkių santykis buvo 1,91 (1,43; 2,55). Pacientams, kuriems dėl genetinio polimorfizmo UGT1A1 aktyvumas yra sumažėjęs, dozės koreguoti, manoma, nereikia.

Ypatingos pacientų grupės

Vaikų populiacija

Remiantis farmacinių formų palyginamuoju tyrimu su sveikais suaugusiais savanoriais, vartojamų per burną kramtomųjų tablečių bei granulių geriamajai suspensijai biologinis prieinamumas yra didesnis, nei 400 mg tablečių. Šio tyrimo metu kramtomųjų tablečių vartojimas kartu su labai riebiu maistu sąlygojo vidutiniškai 6 % mažesnę AUC, 62 % mažesnę C_{max} ir 188 % didesnę $C_{12\text{ val}}$, lyginant su vartojimu nevalgius. Kramtomųjų tablečių vartojimas kartu su labai riebiu maistu raltegraviro farmakokinetikos kliniškai reikšmingu laipsniu nepaveikia, taigi, kramtomosios tabletės gali būti vartojamos nepriklausomai nuo valgio. Maisto įtaka farmacinei formai granulės geriamajai suspensijai nebuvo tirta.

8 lentelėje yra išdėstyti farmakokinetikos parametrai pagal kūno masę vartojant 400 mg tabletes, kramtomąsias tabletes bei granules geriamajai suspensijai.

8 lentelė

Raltegraviro farmakokinetikos parametrai IMPAACT P1066 tyrime pavartojus 4.2 skyriuje nurodytas dozes

Kūno masė	Farmacinė forma	Dozė	N*	Geometrinis vidurkis (%CV†) AUC _{0-12val.} (mkM•val)	Geometrinis vidurkis (%CV†) C _{12val.} (nM)
≥25 kg	Plėvele dengta tabletė	po 400 mg du kartus per parą	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥25 kg	Kramtomoji tabletė	Dozavimas pagal kūno masę; žiūrėkite kramtomųjų tablečių dozavimo lenteles	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
nuo 11 iki mažiau kaip 25 kg	Kramtomoji tabletė	Dozavimas pagal kūno masę; žiūrėkite kramtomųjų tablečių dozavimo lenteles	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
nuo 3 iki mažiau kaip 20 kg	Geriamoji suspensija	Dozavimas pagal kūno masę; žiūrėkite 1 dozavimo lentelę	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

*Pacientų, kuriems vartojant galutinę rekomenduojamąją dozę buvo nustatyti intensyvios farmakokinetikos (FK) rezultatai, skaičius.

†Geometrinis variacijos koeficientas.

ŽIV-1 paveikti naujagimiai

IMPAACT P1110 buvo I fazės tyrimas, kurio metu įvertinti raltegraviro granulių geriamajai suspensijai (GGS) saugumas ir farmakokinetika vartojant su standartine motinos infekcijos perdavimo vaikui profilaktika išnešiotiems ŽIV-1 paveiktiems naujagimiams. Pirmos kohortos naujagimiai (N=16, 10 naujagimių buvo paveiktų ir 6 nebuvo paveikti raltegraviro *in utero*) pavartojo 2 vienkartinės raltegraviro GGS dozes (per 48 valandas ir 7-10 dieną po gimimo). Antros kohortos naujagimiai (N=26, nė vienas nebuvo paveiktas raltegraviro *in utero*) vartojo raltegraviro GGS 6 savaites: pirmą savaitę – 1,5 mg/kg 1 kartą per parą (pirmą dozę – praėjus iki 48 val. nuo gimimo), 2-4 savaitėmis – po 3 mg/kg 2 kartus per parą ir 5-6 savaitėmis – po 6 mg/kg 2 kartus per parą.

9 lentelėje pateikiami farmakokinetikos rodikliai antros kohortos naujagimių organizme gimus ir sulaukus 2 savaitžių amžiaus. Raltegraviro eliminaciją *in vivo* žmogaus organizme daugiausiai lemia nuo UGT1A1 priklausoma konjugacija su gliukurono rūgštimi. UGT1A1 katalizinis aktyvumas būna nereikšmingas gimstant, o vėliau bręsta. Jaunesniems kaip 4 savaitžių naujagimiams rekomenduojama dozė parinkta atsižvelgiant į greitai didėjantį UGT1A1 aktyvumą ir vaistinio preparato klirensą pirmąsias 4 savaites po gimimo.

9 lentelė. Raltegraviro farmakokinetikos rodikliai IMPAACT P1110 tyrimo metu, dozuojant granules geriamajai suspensijai pagal amžių ir kūno svorį

Amžius (valandos arba dienos) imant farmakokinetikos mėginius	Dozė (žr. 2 lentelę)	N*	Geometrinis vidurkis (% CV †) AUC (mg×val./l)	Geometrinis vidurkis (% CV †) C _{min} pusiausvyros (ng/ml)
Pirmąsias 48 val. po gimimo	1,5 mg/kg 1 kartą per parą	25	38,2 (38,4 %) ‡	947,9 (64,2 %) ‡
15-18 dienų	Po 3 mg/kg 2 kartus per parą	23	14,3 (43,3 %) §	558 (83,7 %) §

* Pacientų, kuriems vartojant galutinę rekomenduojamą dozę, nustatyti intensyviai tirtos farmakokinetikos rodikliai, skaičius.
† Geometrinis variacijos koeficientas.
‡ AUC_{0-24 val.} (N = 24); C_{24 val.}
§ AUC_{0-12 val.}, C_{12 val.}

Senyvi pacientai

Amžius tirtose ribose (nuo 19 iki 84 metų, keli buvo vyresni kaip 65 metų) neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos raltegraviro farmakokinetikai sveikų tiriamųjų ir ŽIV-1 infekuotų pacientų organizmuose.

Lytis, rasė ir KMI

Dėl lyties, rasės ar kūno masės indekso (KMI) kliniškai svarbių farmakokinetikos suaugusių pacientų organizme skirtumų nebuvo.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nepakitusio vaistinio preparato inkstų klirensas nėra svarbus šalinimo kelias. Tarp suaugusių pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas, ir sveikų savanorių kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų nebuvo (žr. 4.2 skyrių). Kadangi nežinoma, kiek raltegraviro gali būti pašalinta dializės metu, šį vaistinį preparatą reikia vengti vartoti prieš dializės procedūrą.

Sutrikusi kepenų funkcija

Raltegraviras daugiausia šalinamas gliukuronidacijos kepenyse būdu. Tarp suaugusių pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumas, ir sveikų savanorių kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų nebuvo. Sunkaus kepenų nepakankamumo poveikis raltegraviro farmakokinetikai netirtas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai raltegraviro toksinio poveikio tyrimai, įskaitant įprastinius saugumo farmakologijos, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio vystymuisi ir brendimui, buvo atlikti su pelėmis, žiurkėmis, šunimis ir triušiais. Poveikiai esant ekspozicijai, kuri pakankamai viršijo klinikinę ekspoziciją, specifinio pavojaus žmogui neparodė.

Mutageniškumas

Mutageniškumo ar genotoksiškumo įrodymų *in vitro* nepastebėta tiriant mikrobinės mutagenezės (Ames) testu, *in vitro* DNR irimo šarminės eliacijos tyrimu bei *in vitro* ir *in vivo* chromosomų aberacijos tyrimuose.

Kancerogeniškumas

Raltegraviro kancerogeniškumo tyrimas su pelėmis neparodė jokios kancerogeniškumo galimybių. Davus didžiausias dozes, 400 mg/kg per parą patelėms ir 250 mg/kg per parą patinėliams, sisteminė ekspozicija buvo panaši kaip ir paskyrus klinikinę 400 mg dozę du kartus per parą. Žiurkių patelėms

nosies ir (arba) nosiaryklės navikai (žvyninių ląstelių karcinoma) buvo nustatyti davus 300 ir 600 mg/kg per parą ir patinėliams – 300 mg/kg per parą. Ši neoplazija galėjo atsirasti dėl vietinio vaisto atsidėjimo ir (arba) aspiracijos ant nosies ir (arba) nosiaryklės gleivinės vaistą įvedant pro skrandžio zondą ir po to sekančio lėtinio dirginimo ir uždegimo; jos reikšmė numatomam klinikiniam vartojimui turėtų būti nedidelė. Nepageidaujamo poveikio nesukeliančios dozės vartojimo metu sisteminė ekspozicija buvo panaši į tą, kuri buvo vartojant 400 mg klinikinę dozę du kartus per parą. Standartiniai genotoksiškumo tyrimai įvertinti mutageniškumą ir klastogeniškumą buvo neigiami.

Toksinis poveikis vystymuisi

Toksinio poveikio vystymuisi tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais raltegraviras nebuvo teratogeniškas. Šiek tiek padidėjo pridėtinių šonkaulių (tai yra normalaus vystymosi proceso variantas) dažnis žiurkių patelių vaisiams, kai raltegraviro ekspozicija patelėms buvo maždaug 4,4 karto didesnė nei susidaranti žmogui vartojant po 400 mg du kartus per parą, vertinant pagal AUC_{0-24 val.} Paveikus 3,4 karto didesne ekspozicija negu žmogui vartojant po 400 mg du kartus per parą, vertinant pagal AUC_{0-24 val.}, poveikio vystymuisi nepastebėta. Panašių radinių triušiams nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

- hidroksipropilceliuliozė
- sukralozė
- manitolis (E 421)
- monoamonio glicerizatas
- sorbitolis (E 420)
- fruktozė
- bananų skonio kvapioji medžiaga
- sacharozė
- A tipo kros повідonas
- magnio stearatas
- hipromeliozė 2910/6cP
- makrogolis/PEG 400
- etilceliuliozė 20 cP
- amonio hidroksidas
- vidutinės grandinės trigliceridai
- oleino rūgštis
- mikrokristalinė celiuliozė
- karmeliozės natrio druska

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto paketėlio - 3 metai.

Paruoštos suspensijos – 30 minučių laikant ne aukštesnėje kaip 30° C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Paketėlis pagamintas iš PET/aliuminio/MTPE.

Vienoje kartono dėžutėje 60 paketėlių, du dozavimui skirti 1 ml, du 3 ml ir du 10 ml tūrio geriamieji švirkštai bei 2 maišymo taurelės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Kiekviename vienkartiname paketėlyje yra 100 mg raltegraviro, kurį reikia sumaišyti su 10 ml vandens, kad susidarytų 10 mg/ml koncentracija.

Sugirdžius reikiamą tūrį, maišymo taurelėje likusios suspensijos kitam kartui palikti negalima, ją reikia išmesti.

Tėvams ir (ar) globėjams reikia nurodyti perskaityti vartojimo instrukcijos bukletą prieš ruošiant ISENTRESS granules geriamajai suspensijai ir prieš duodant ją vaikui.

Sumaišius reikiamą dozę būtina sugirdyti per 30 min.

Visa informacija apie šios suspensijos ruošimą ir vartojimą pateikiama vartojimo instrukcijos buklete, kuris yra dėžutėje.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/436/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. gruodžio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. gegužės 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė 400 mg plėvele dengtoms tabletėms

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 400 mg plėvele dengtos tabletės
raltegraviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 400 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių
Dauginė pakuotė: 180 (3 buteliukai po 60) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaisto nekeiskite kitais Isentress stiprumais ar formomis, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 60)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ISENTRESS 400 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliukas ISENTRESS 400 mg plėvele dengtos tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 400 mg plėvele dengtos tabletės
raltegraviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 400 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaisto nekeiskite kitais Isentress stiprumais ar formomis, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

MSD

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

600 mg plėvele dengtų tablečių dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 600 mg plėvele dengtos tabletės
raltegraviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 600 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių
Dauginė pakuotė: 180 (3 buteliukai po 60) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Dvi tabletės 1 kartą per parą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaisto nekeiskite kitais Isentress stiprumais ar formomis, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 60)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ISENTRESS 600 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

ISENTRESS 600 mg plėvele dengtų tablečių buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 600 mg plėvele dengtos tabletės
raltegraviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 600 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Dvi tabletės 1 kartą per parą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaisto nekeiskite kitais Isentress stiprumais ar formomis, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

MSD

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė 100 mg kramtomosioms tabletėms

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 100 mg kramtomosios tabletės
raltegraviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra fruktozės, sorbitolio, sacharozės ir aspartamo. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kramtomųjų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaisto nekeiskite kitais Isentress stiprumais ar formomis, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/07/436/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ISENTRESS 100 mg kramtomosios tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

ISENTRESS 100 mg – buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 100 mg kramtomosios tabletės
raltegraviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra fruktozės, E 420, sacharozės ir E 951. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kramtomųjų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaisto nekeiskite kitais Isentress stiprumais ar formomis, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

MSD

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/436/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė 25 mg kramtomosioms tabletėms

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 25 mg kramtomosios tabletės
raltegraviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra fruktozės, sorbitolio, sacharozės ir aspartamo. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kramtomųjų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaisto nekeiskite kitais Isentress stiprumais ar formomis, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/07/436/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ISENTRESS 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

ISENTRESS 25 mg – buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 25 mg kramtomosios tabletės
raltegraviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra fruktozės, E 420, sacharozės ir E 951. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kramtomųjų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaisto nekeiskite kitais Isentress stiprumais ar formomis, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

MSD

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/436/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė ISENTRESS 100 mg granulės geriamajai suspensijai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ISENTRESS 100 mg granulės geriamajai suspensijai
raltegraviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename paketėlyje yra 100 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu). Paruoštos vartojimui geriamosios suspensijos koncentracija yra 10 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra fruktozės, sorbitolio ir sacharozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 paketėlių, du 1 ml, du 3 ml ir du 10 ml geriamieji dozavimo švirkštai bei 2 maišymo taurelės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir bukletą.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šio vaisto nekeiskite kitais Isentress stiprumais ar formomis, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/436/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ISENTRESS 100 mg granulės geriamajai suspensijai

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Vienadozis paketėlis ISENTRESS 100 mg granulės geriamajai suspensijai – folijos paketėlis****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

ISENTRESS 100 mg granulės
raltegraviras
Vartoti per burną

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Isentress 400 mg plėvele dengtos tabletės raltegraviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Jeigu Jūs esate Isentress vartojančio vaiko vienas iš tėvų, atidžiai perskaitykite šią informaciją kartu su savo vaiku.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Isentress ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Isentress
3. Kaip vartoti Isentress
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Isentress
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Isentress ir kam jis vartojamas

Kas yra Isentress

Isentress sudėtyje yra veikliosios medžiagos raltegraviro. Isentress yra priešvirusinis vaistas, veikiantis prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV). Šis virusas sukelia įgytą imunodeficito sindromą (angliškai *Acquired Immune Deficiency Syndrome – AIDS*).

Kaip veikia Isentress

Virusas gamina fermentą, vadinamą ŽIV integraze. Ji padeda virusui patekti į Jūsų kūno ląsteles ir jose dauginis. Isentress sustabdo šio fermento veikimą. Vartojamas kartu su kitais vaistais Isentress gali sumažinti ŽIV kiekį Jūsų kraujyje (taip vadinamą „virusinį krūvį“) bei padidinti CD4 ląstelių skaičių (šios baltosios kraujo ląstelės yra svarbios palaikant sveiką imuninę sistemą, kuri kovoja su infekcijomis). ŽIV kiekio Jūsų kraujyje sumažinimas gali pagerinti Jūsų imuninės sistemos veiklą. Tai reiškia, kad Jūsų organizmas galės geriau kovoti su infekcijomis.

Kada reikia vartoti Isentress

Isentress vartojamas ŽIV infekuotiems žmonėms gydyti. Jūsų gydytojas paskyrė Jums Isentress, kad padėtų Jums ŽIV infekciją suvaldyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Isentress

Isentress vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija raltegravirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Isentress.

Prisiminkite, kad Isentress ŽIV infekcijos neišgydo. Tai reiškia, kad Jūs ir toliau galite užsikrėsti infekcijomis ar susirgti ligomis, kurios susijusios su ŽIV. Kol vartojate šį vaistą, turite reguliariai lankytis pas savo gydytoją.

Psichikos sveikatos sutrikimai

Jeigu esate sirgęs depresija ar kita psichikos liga, pasakykite savo gydytojui. Kai kuriems ši vaistą vartojusiems pacientams, o ypač anksčiau sirgusiems depresija ar kita psichikos liga, buvo pastebėta depresija, įskaitant mintis apie savižudybę ir bandymus nusižudyti.

Kaulų ligos

Kai kuriems pacientams, vartojantiems antiretrovirusinių vaistų derinį, gali išsivystyti kaulų liga, vadinama osteonekroze (kaulinio audinio mirtis dėl nutrūkusio kraujo pritekėjimo į kaulą). Sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunkus imuninės sistemos veiklos slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas ir kita gali būti šios ligos išsivystymo rizikos veiksniais. Osteonekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, diegliai ir skausmas (ypač klubo, kelių ar pečių) bei judesių sunkumas. Jeigu Jūs pastebėjote bent vieną iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

Kepenų ligos

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu Jūsų kepenų veikla anksčiau buvo sutrikusi, įskaitant hepatitą B arba C. Prieš nuspręsdamas, ar Jūs galite vartoti šį vaistą, Jūsų gydytojas gali įvertinti kepenų ligos sunkumą.

Infekcijos

Jei pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, pvz., karščiavimą ir (arba) blogą savijautą, nedelsiant pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Kai kuriems pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV infekcija ir sirgusiems oportunistinėmis infekcijomis, netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios gali pasireikšti dėl ankstesnės infekcijos prasidedančio uždegimo požymiai ir simptomai. Tikėtina, kad šie simptomai yra dėl Jūsų organizmo imuninio atsako pagerėjimo, įgalinančio Jūsų organizmą kovoti su infekcija, kuri nebegali pasireikšti aiškiais simptomais.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Raumenų sutrikimai

Jeigu Jums šio vaisto vartojimo metu atsirado nepaaiškinamas raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Odos pokyčiai

Jeigu Jums atsirado išbėrimas, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją. Kai kuriems ši vaistą vartojusiems pacientams buvo pastebėtos sunkios ir gyvybei pavojingos odos reakcijos ir alerginės reakcijos.

Kiti vaistai ir Isentress

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Isentress galbūt gali sąveikauti su kitais vaistais.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote arba dėl to nesate tikri:

- antacidinių vaistų (jie neutralizuoja skrandžio rūgštį, neleisdžia jai veikti bei dėl to palengvina nevirškinimą ir rėmenį). Isentress kartu su tam tikrais antacidiniais vaistais (kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio) vartoti nerekomenduojama. Kokius kitus antacidinius vaistus Jūs galite vartoti, pasiteiraukite savo gydytojo;

- geležies druskų (skirtų geležies stokai ar mažakraujystei gydyti ar jų išvengti). Turite padaryti bent dviejų valandų pertrauką tarp geležies druskų ir Isentress vartojimo, kadangi šie vaistai gali sumažinti Isentress poveikį;
- rifampicino (vaisto, kuriuo gydomos kai kurios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė), nes jis gali sumažinti Jūsų vartojamo Isentress koncentraciją. Jeigu vartojate rifampicino, Jūsų gydytojas gali apsvarstyti, ar nevertėtų padidinti Jūsų vartojamo Isentress dozę.

Isentress vartojimas su maistu ir gėrimais

Žiūrėkite 3 skyrių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.
- Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, jei esate nėščia arba maitinate krūtimi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pavartojus šį vaistą Jums svaigsta galva, nevaldykite mechanizmų, nevairuokite ir nevažinėkite dviračiu.

Isentress sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Isentress sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Isentress

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Isentress būtina vartoti kartu su kitais vaistais nuo ŽIV infekcijos.

Kiek vartoti

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė yra po 1 tabletę (400 mg) gerti du kartus per parą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Bent 25 kilogramus sveriantiems vaikams ir paaugliams rekomenduojama Isentress dozė yra gerti po 400 mg du kartus per parą.

Nekramtykite, netraiškykite ir neskaldykite šių tablečių, kad nepakistų vaisto kiekis organizme. Šį vaistą galima vartoti valgant, geriant arba kitu laiku.

Be to, tiekiamos Isentress 600 mg tabletės, kramtomosios tabletės ir granulės geriamajai suspensijai. Nekeiskite 400 mg tablečių, 600 mg tablečių, kramtomųjų tablečių ir granulių geriamajai suspensijai vienu kitomis, prieš tai nepasitarę su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Ką daryti pavartojus per didelę Isentress dozę?

Negerkite daugiau tablečių negu Jums paskyrė gydytojas. Jeigu išgėrėte per daug tablečių, susisieki su savo gydytoju.

Pamiršus pavartoti Isentress

- Jei pamiršote pavartoti dozę, padarykite tai iškart, kai tik prisimenate.
- Vis dėlto jei jau atėjo laikas kitai dozei, praleiskite pamirštąją dozę ir toliau vaistą vartokite įprastu ritmu.
- Negalima vartoti dvigubos Isentress dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Isentress

Labai svarbu, kad Isentress vartotumėte tiksliai taip, kaip Jums nurodė gydytojas. Nekeiskite šio vaisto dozės ir nenutraukite jo vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Nenustokite jo vartoję, nes:

- Labai svarbu vartoti visus vaistus nuo ŽIV taip, kaip Jums paskirta ir tinkamu paros metu. Tai gali padėti vaistams geriau veikti. Be to, tai mažina tikimybę, kad Jūsų vaistai praras gebėjimą nugalėti ŽIV (tai dar vadinama „rezistentiškumu vaistams“).
- Kai Jūsų Isentress pakuotėje lieka nebedaug tablečių, įsigykite daugiau iš savo gydytojo ar vaistininko. Labai svarbu, kad net ir trumpam laikui neliktumėte be vaisto. Trumpam nutraukus vaisto vartojimą viruso kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti. Tai gali reikšti, kad išsivystė ŽIV viruso rezistentiškumas Isentress ir jį tapo sunkiau gydyti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutinio poveikio reiškiniai. Jie yra nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, pastebėję bet kurį iš šių sutrikimų:

- *herpes* viruso infekcijos, įskaitant juostinę pūslelinę;
- mažakraujystė, įskaitant mažakraujystę dėl geležies stokos;
- infekcijos ar uždegimo požymiai ir simptomai;
- psichikos sutrikimas;
- ketinimas ar bandymas nusižudyti;
- skrandžio uždegimas;
- kepenų uždegimas;
- kepenų veiklos nepakankamumas;
- alerginis išbėrimas;
- tam tikri inkstų sutrikimai;
- vaisto išgeriama daugiau nei rekomenduota.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau išvardintų šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti iki 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs apetitas;
- sutrikęs miegas, nenormalūs sapnai, košmariški sapnai, nenormalus elgesys, didelio liūdesio ir bevartiškumo pojūčiai;
- svaigimo jausmas, galvos skausmas;
- sukimosi pojūtis;
- vidurių pūtimas, pilvo skausmas, viduriavimas, dujų kaupimasis skrandyje ar žarnose, pykinimas, vėmimas, nevirškinimas, raugėjimas;
- tam tikro tipo išbėrimai (vartojant kartu su darunaviru pasireiškia dažniau);
- nuovargis, neįprastas nuovargimas ar silpnumas, karščiavimas;
- padidėję kepenų funkciją nurodančių tyrimų rodikliai, nenormalūs baltieji kraujo kūneliai, padidėjęs riebalų kiekis kraujyje, seilių liaukų arba kasos išskiriamo fermento aktyvumo padidėjimas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti iki 1 iš 100 pacientų):

- plaukų šaknų infekcija, gripas, virusinės kilmės odos infekcija, vėmimas ar viduriavimas dėl infekcinių veiksnių, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, limfmazgių pūlinys;
- karpos;
- limfmazgių skausmas, mažas baltųjų kraujo kūnelių, kurie kovoja su infekcija, skaičius, patinę kaklo, pažasties ir kirkšnies limfmazgiai;
- alerginė reakcija;
- apetito padidėjimas, cukrinis diabetas, padidėjęs cholesterolio ir lipidų kiekis kraujyje, didelis cukraus kiekis kraujyje, padidėjęs troškulys, sunkus svorio netekimas, didelis riebalų (tokių kaip cholesterolis ir trigliceridai) kiekis kraujyje, kūno riebalų sutrikimas;
- nerimo pojūtis, sumišimo pojūtis, depresinė nuotaika, nuotaikos pakitimai, panikos ataka;
- atminties praradimas, plaštakos skausmas dėl nervo spaudimo, dėmesio sutrikimas, galvos svaigimas staiga pakeitus kūno padėtį, nenormalus skonio jutimas, padidėjęs mieguistumas, energijos stoka, užmaršumas, migreninis galvos skausmas, jutimo praradimas, rankų ir (arba) kojų tirpulis arba silpnumas, dilgčiojimas, mieguistumas, įtampos tipo galvos skausmas, drebulys, blogas miegas;
- regėjimo sutrikimas;
- zvimbimas, šnypštimas, švilpimas, spengimas arba kitoks pastovus triukšmas ausyse;
- palpitacijos, retas širdies susitraukimų dažnis, dažnas arba nereguliarus širdies plakimas;
- kraujo samplūdis į veidą, didelis kraujospūdis;
- šaižus, gergždžiantis arba nenatūralus balsas, kraujavimas iš nosies, nosies užgulimas;
- viršutinės pilvo dalies skausmas, nemalonus pojūtis tiesiosios žarnos srityje, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, rėmuo, skausmas ryjant, kasos uždegimas, skrandžio arba viršutinės žarnų dalies opa arba gėla, kraujavimas iš išangės, nemalonus pojūtis skrandyje, dantenų uždegimas, patinęs, raudonas, skausmingas liežuvis;
- riebalų susikaupimas kepenyse;
- aknė, neįprastas plaukų netekimas arba išretėjimas, odos raudonis, neįprastas riebalų pasiskirstymas kūne, kuris gali pasireikšti kojų, rankų ir veido riebalų netekimu ir pilvo riebalų pagausėjimu, padidėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, odos sustorėjimas ir niežulys dėl dažno kasymosi, odos pažeidimas, odos sausmė;
- sąnarių skausmas, skausmingų sąnarių liga, nugaros skausmas, kaulų ir (arba) raumenų skausmas, raumenų jautrumas arba silpnumas, kaklo skausmas, rankų arba kojų skausmas, sausgyslių uždegimas, sumažėjęs mineralinių medžiagų kiekis kauluose;
- inkstų akmenligė, naktinis šlapinimasis, inkstų cistos;
- erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas vyrams, menopauzės simptomai;
- nemalonus pojūtis krūtinėje, šaltkrėtis, veido patinimas, įtampos jutimas, bendras negalavimas, darinys kakle, plaštakų, kulkšnių ar pėdų patinimas, skausmas;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti padedančių plokštelių) skaičius kraujyje, susilpnėjusią inkstų funkciją nurodantys kraujo tyrimo rodikliai, didelis cukraus kiekis kraujyje, padidėjęs raumenų fermentų kiekis kraujyje, cukrus šlapime, raudonųjų kraujo ląstelių nustatyta šlapime, kūno svorio padidėjimas, juosmens apimties padidėjimas, sumažėjęs baltymo (albumino) kiekis kraujyje, pailgėjęs kraujo krešėjimo laikas.

Papildomi šalutinio poveikio reiškiniai vaikams ir paaugliams:

- hiperaktyvumas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Isentress

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Buteliuką laikykite sandariai uždarytą, su sausikliu, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Sausiklio nuryti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Isentress sudėtis

Veiklioji medžiaga yra raltegraviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, dvibazis bevandenis kalcio fosfatas, hipromeliozė 2208, poloksameras 407, natrio stearyl fumaratas ir magnio stearatas. Be to, tabletės plėvelėje yra šių neveiklių medžiagų: polivinilo alkoholio, titano dioksido, polietilenglikolio 3350, talko, raudonojo geležies oksido ir juodojo geležies oksido.

Isentress išvaizda ir kiekis pakuotėje

400 mg plėvele dengta tabletė yra ovalo formos, rausva, jos vienoje pusėje yra žyma „227“.

Būna dviejų dydžių pakuotės: pakuotės, kuriose yra 1 buteliukas (60 tablečių), ir dauginės pakuotės, kuriose yra 3 buteliukai (po 60 tablečių kiekviename). Buteliuke yra sausiklis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: + 371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Isentress 600 mg plėvele dengtos tabletės raltegraviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Jeigu Jūs esate Isentress vartojančio vaiko vienas iš tėvų, atidžiai perskaitykite šią informaciją kartu su savo vaiku.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Isentress ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Isentress
3. Kaip vartoti Isentress
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Isentress
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Isentress ir kam jis vartojamas

Kas yra Isentress

Isentress sudėtyje yra veikliosios medžiagos raltegraviro. Isentress yra priešvirusinis vaistas, veikiantis prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV). Šis virusas sukelia įgytą imunodeficito sindromą (angliškai *Acquired Immune Deficiency Syndrome – AIDS*).

Kaip veikia Isentress

Virusas gamina fermentą, vadinamą ŽIV integraze. Ji padeda virusui patekti į Jūsų kūno ląsteles ir jose dauginis. Isentress sustabdo šio fermento veikimą. Vartojamas kartu su kitais vaistais Isentress gali sumažinti ŽIV kiekį Jūsų kraujyje (taip vadinamą „virusinį krūvį“) bei padidinti CD4 ląstelių skaičių (šios baltosios kraujo ląstelės yra svarbios palaikant sveiką imuninę sistemą, kuri kovoja su infekcijomis). ŽIV kiekio Jūsų kraujyje sumažinimas gali pagerinti Jūsų imuninės sistemos veiklą. Tai reiškia, kad Jūsų organizmas galės geriau kovoti su infekcijomis.

Kada reikia vartoti Isentress

Isentress 600 mg plėvele dengtos tabletės vartojamos gydyti suaugusius pacientus ir vaikus, sveriančius bent 40 kg, kurie yra užsikrėtę ŽIV. Jūsų gydytojas paskyrė Jums Isentress, kad padėtų Jums ŽIV infekciją suvaldyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Isentress

Isentress vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija raltegravirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Isentress.

Prisiminkite, kad Isentress ŽIV infekcijos neišgydo. Tai reiškia, kad Jūs ir toliau galite užsikrėsti infekcijomis ar susirgti ligomis, kurios susijusios su ŽIV. Kol vartojate šį vaistą, turite reguliariai lankytis pas savo gydytoją.

Psichikos sveikatos sutrikimai

Jeigu esate sirgęs depresija ar kita psichikos liga, pasakykite savo gydytojui. Kai kuriems šį vaistą vartojusiems pacientams, o ypač anksčiau sirgusiems depresija ar kita psichikos liga, buvo pastebėta depresija, įskaitant mintis apie savižudybę ir bandymus nusižudyti.

Kaulų ligos

Kai kuriems pacientams, vartojantiems antiretrovirusinių vaistų derinį, gali išsivystyti kaulų liga, vadinama osteonekroze (kaulinio audinio mirtis dėl nutrūkusių kraujo pritekėjimo į kaulą). Sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunkus imuninės sistemos veiklos slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas ir kita gali būti šios ligos išsivystymo rizikos veiksniais. Osteonekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, diegliai ir skausmas (ypač klubo, kelių ar pečių) bei judesių sunkumas. Jeigu Jūs pastebėjote bent vieną iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

Kepenų ligos

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu Jūsų kepenų veikla anksčiau buvo sutrikusi, įskaitant hepatitą B arba C. Prieš nusprendamas, ar Jūs galite vartoti šį vaistą, Jūsų gydytojas gali įvertinti kepenų ligos sunkumą.

Infekcijos

Jei pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, pvz., karščiavimą ir (arba) blogą savijautą, nedelsiant pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Kai kuriems pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV infekcija ir sirgusiems oportunistinėmis infekcijomis, netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios gali pasireikšti dėl ankstesnės infekcijos prasidedančio uždegimo požymiai ir simptomai. Tikėtina, kad šie simptomai yra dėl Jūsų organizmo imuninio atsako pagerėjimo, įgalinančio Jūsų organizmą kovoti su infekcija, kuri nebegali pasireikšti aiškiais simptomais.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Raumenų sutrikimai

Jeigu Jums šio vaisto vartojimo metu atsirado nepaaiškinamas raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Odos pokyčiai

Jeigu Jums atsirado išbėrimas, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją. Kai kuriems šį vaistą vartojusiems pacientams buvo pastebėtos sunkios ir gyvybei pavojingos odos reakcijos ir alerginės reakcijos.

Kiti vaistai ir Isentress

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Isentress gali sąveikauti su kitais vaistais. Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu Jūs vartojate, neseniai vartojote arba nesate tikri, jog vartojate:

- antacidinių vaistų (jie neutralizuoja skrandžio rūgštį, neleidžia jai veikti bei dėl to palengvina nevirškinimą ir rėmenį);

- geležies druskų (skirtų geležies stokai ar mažakraujystei gydyti ar jų išvengti). Turite padaryti bent dviejų valandų pertrauką tarp geležies druskų ir Isentress vartojimo, kadangi šie vaistai gali sumažinti Isentress poveikį;
- atazanaviro (vaistą nuo retrovirusų);
- rifampicino (vaisto, kuriuo gydomos kai kurios infekcijos, pvz., tuberkuliozė);
- tipranaviro / ritonaviro (vaistų nuo retrovirusų).

Turėkite visų vaistų, kuriuos vartojate, sąrašą, kad galėtumėte parodyti gydytojui ir vaistininkui.

- Vaistų, kurie gali sąveikauti su Isentress, sąrašą galite gauti iš gydytojo arba vaistininko.
- Nepradėkite vartoti jokio kito vaisto, apie tai nepasakę gydytojui. Ar saugu vartoti Isentress kartu su kitais vaistais, Jums gali pasakyti gydytojas.

Isentress vartojimas su maistu ir gėrimais

Žiūrėkite 3 skyrių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Isentress 1200 mg (po dvi 600 mg tabletės kartą per parą) nėštumo metu vartoti nerekomenduojama, nes jis netirtas su nėščiomis moterimis.
- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.
- Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, jei esate nėščia arba maitinate krūtimi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pavartojus šį vaistą Jums svaigsta galva, nevaldykite mechanizmų, nevairuokite ir nevažinėkite dviračiu.

Isentress sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Isendress sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Isentress

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Isentress būtina vartoti kartu su kitais vaistais nuo ŽIV infekcijos.

Kiek vartoti

Suaugusiems, vaikams ir paaugliams sveriantiems bent 40 kg

Rekomenduojama gerti 1200 mg (dvi 600 mg tabletės) 1 kartą per parą.

Nekramtykite, netraiškykite ir neskaldykite šių tablečių, kad nepakistų vaisto kiekis organizme. Šį vaistą galima vartoti valgant, geriant arba kitu laiku.

Be to, tiekiamos Isentress 400 mg tabletės, kramtomosios tabletės ir granulės geriamajai suspensijai. Nekeiskite 600 mg tablečių, 400 mg tablečių, kramtomųjų tablečių ir granulių geriamajai suspensijai vienų kitomis, prieš tai nepasitarę su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Ką daryti pavartojus per didelę Isentress dozę?

Negerkite daugiau tablečių negu Jums paskyrė gydytojas. Jeigu išgėrėte per daug tablečių, susisiekite su savo gydytoju.

Pamiršus pavartoti Isentress

- Jei pamiršote pavartoti dozę, padarykite tai iškart, kai tik prisimenate.
- Vis dėlto jei jau atėjo laikas kitai dozei, praleiskite pamirštąją dozę ir toliau vaistą vartokite įprastu ritmu.
- Negalima vartoti dvigubos Isentress dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Isentress

Labai svarbu, kad Isentress vartotumėte tiksliai taip, kaip Jums nurodė gydytojas. Nekeiskite šio vaisto dozės ir nenutraukite jo vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Nenustokite jo vartoję, nes:

- Labai svarbu vartoti visus vaistus nuo ŽIV taip, kaip Jums paskirta ir tinkamu paros metu. Tai gali padėti vaistams geriau veikti. Be to, tai mažina tikimybę, kad Jūsų vaistai praras gebėjimą nugalėti ŽIV (tai dar vadinama „rezistentiškumu vaistams“).
- Kai Jūsų Isentress pakuotėje lieka nebedaug tablečių, įsigykite daugiau iš savo gydytojo ar vaistininko. Labai svarbu, kad net ir trumpam laikui neliktumėte be vaisto. Trumpam nutraukus vaisto vartojimą viruso kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti. Tai gali reikšti, kad išsivystė ŽIV viruso rezistentiškumas Isentress ir jį tapo sunkiau gydyti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutinio poveikio reiškiniai. Jie yra nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, pastebėję bet kurį iš šių sutrikimų:

- *herpes* viruso infekcijos, įskaitant juostinę pūslelinę;
- mažakraujystė, įskaitant mažakraujystę dėl geležies stokos;
- infekcijos ar uždegimo požymiai ir simptomai;
- psichikos sutrikimas;
- ketinimas ar bandymas nusižudyti;
- skrandžio uždegimas;
- kepenų uždegimas;
- kepenų veiklos nepakankamumas;
- alerginis išbėrimas;
- tam tikri inkstų sutrikimai;
- vaisto išgeriama daugiau nei rekomenduota.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau išvardintų šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti iki 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs apetitas;
- sutrikęs miegas, nenormalūs sapnai, košmariški sapnai, nenormalus elgesys, didelio liūdesio ir bevertiškumo pojūčiai;
- svaigimo jausmas, galvos skausmas;
- sukimosi pojūtis;
- vidurių pūtimas, pilvo skausmas, viduriavimas, dujų kaupimasis skrandyje ar žarnose, pykinimas, vėmimas, nevirškinimas, raugėjimas;
- tam tikro tipo išbėrimai (vartojant kartu su darunaviru pasireiškia dažniau);
- nuovargis, neįprastas nuovargimas ar silpnumas, karščiavimas;

- padidėję kepenų funkciją nurodančių tyrimų rodikliai, nenormalūs baltieji kraujo kūneliai, padidėjęs riebalų kiekis kraujyje, seilių liaukų arba kasos išskiriamo fermento aktyvumo padidėjimas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti iki 1 iš 100 pacientų):

- plaukų šaknų infekcija, gripas, virusinės kilmės odos infekcija, vėmimas ar viduriavimas dėl infekcinių veiksnių, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, limfmazgių pūlinys;
- karpas;
- limfmazgių skausmas, mažas baltųjų kraujo kūnelių, kurie kovoja su infekcija, skaičius, patinę kaklo, pažasties ir kirkšnies limfmazgiai;
- alerginė reakcija;
- apetito padidėjimas, cukrinis diabetas, padidėjęs cholesterolio ir lipidų kiekis kraujyje, didelis cukraus kiekis kraujyje, padidėjęs troškulys, sunkus svorio netekimas, didelis riebalų (tokių kaip cholesterolis ir trigliceridai) kiekis kraujyje, kūno riebalų sutrikimas;
- nerimo pojūtis, sumišimo pojūtis, depresinė nuotaika, nuotaikos pakitimai, panikos ataka;
- atminties praradimas, plaštakos skausmas dėl nervo spaudimo, dėmesio sutrikimas, galvos svaigimas staiga pakeitus kūno padėtį, nenormalus skonio jutimas, padidėjęs mieguistumas, energijos stoka, užmaršumas, migreninis galvos skausmas, jutimo praradimas, rankų ir (arba) kojų tirpulis arba silpnumas, dilgčiojimas, mieguistumas, įtampos tipo galvos skausmas, drebulys, blogas miegas;
- regėjimo sutrikimas;
- zvimbimas, šnypštimas, švilpimas, spengimas arba kitoks pastovus triukšmas ausyse;
- palpitacijos, retas širdies susitraukimų dažnis, dažnas arba nereguliarus širdies plakimas;
- kraujo samplūdis į veidą, didelis kraujospūdis;
- šaižus, gergždžiantis arba nenatūralus balsas, kraujavimas iš nosies, nosies užgulimas;
- viršutinės pilvo dalies skausmas, nemalonus pojūtis tiesiosios žarnos srityje, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, rėmuo, skausmas ryjant, kasos uždegimas, skrandžio arba viršutinės žarnų dalies opa arba gėla, kraujavimas iš išangės, nemalonus pojūtis skrandyje, dantenų uždegimas, patinęs, raudonas, skausmingas liežuvis;
- riebalų susikaupimas kepenyse;
- aknė, neįprastas plaukų netekimas arba išretėjimas, odos raudonis, neįprastas riebalų pasiskirstymas kūne, kuris gali pasireikšti kojų, rankų ir veido riebalų netekimu ir pilvo riebalų pagausėjimu, padidėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, odos sustorėjimas ir niežulys dėl dažno kasymosi, odos pažeidimas, odos sausmė;
- sąnarių skausmas, skausmingų sąnarių liga, nugaros skausmas, kaulų ir (arba) raumenų skausmas, raumenų jautrumas arba silpnumas, kaklo skausmas, rankų arba kojų skausmas, sausgyslių uždegimas, sumažėjęs mineralinių medžiagų kiekis kauluose;
- inkstų akmenligė, naktinis šlapinimasis, inkstų cistos;
- erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas vyrams, menopauzės simptomai;
- nemalonus pojūtis krūtinėje, šaltkrėtis, veido patinimas, įtampos jutimas, bendras negalavimas, darinys kakle, plaštakų, kulkšnių ar pėdų patinimas, skausmas;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti padedančių plokštelių) skaičius kraujyje, susilpnėjusią inkstų funkciją nurodantys kraujo tyrimo rodikliai, didelis cukraus kiekis kraujyje, padidėjęs raumenų fermentų kiekis kraujyje, cukrus šlapime, raudonųjų kraujo ląstelių nustatyta šlapime, kūno svorio padidėjimas, juosmens apimties padidėjimas, sumažėjęs baltymo (albumino) kiekis kraujyje, pailgėjęs kraujo krešėjimo laikas.

Papildomi šalutinio poveikio reiškiniai vaikams ir paaugliams:

- hiperaktyvumas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Isentress

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikykite buteliuką sandariai uždarytą, su sausikliu, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Sausiklio nuryti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Isentress sudėtis

Veiklioji medžiaga yra raltegraviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė 2910, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas. Be to, tabletė turi plėvelę, kurią sudaro šios neveiklios medžiagos: laktozė monohidratas, hipromeliozė 2910, titano dioksidas, triacetinas, geltonasis geležies oksidas ir juodasis geležies oksidas. Be to, tabletėje gali būti karnaubo vaško pėdsakų.

Isentress išvaizda ir kiekis pakuotėje

600 mg plėvele dengta tabletė yra ovalo formos, geltona, jos vienoje pusėje yra MSD įmonės logotipas ir žyma „242“, kita pusė yra lygi.

Būna dviejų dydžių pakuotės: pakuotės, kuriose yra 1 buteliukas (60 tablečių), ir dauginės pakuotės, kuriose yra 3 buteliukai (po 60 tablečių kiekviename). Buteliuke yra sausiklis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: + 371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Isentress 25 mg kramtomosios tabletės Isentress 100 mg kramtomosios tabletės raltegraviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Jeigu Jūs esate Isentress vartojančio vaiko vienas iš tėvų, atidžiai perskaitykite šią informaciją kartu su savo vaiku.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Isentress ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Isentress
3. Kaip vartoti Isentress
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Isentress
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Isentress ir kam jis vartojamas

Kas yra Isentress

Isentress sudėtyje yra veikliosios medžiagos raltegraviro. Isentress yra priešvirusinis vaistas, veikiantis prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV). Šis virusas sukelia įgytą imunodeficito sindromą (angliškai *Acquired Immune Deficiency Syndrome – AIDS*).

Kaip veikia Isentress

Virusas gamina fermentą, vadinamą ŽIV integraze. Ji padeda virusui patekti į Jūsų kūno ląsteles ir jose dauginis. Isentress sustabdo šio fermento veikimą. Vartojamas kartu su kitais vaistais Isentress gali sumažinti ŽIV kiekį Jūsų kraujyje (taip vadinamą „virusinį krūvį“) bei padidinti CD4 ląstelių skaičių (šios baltosios kraujo ląstelės yra svarbios palaikant sveiką imuninę sistemą, kuri kovoja su infekcijomis). ŽIV kiekio Jūsų kraujyje sumažinimas gali pagerinti Jūsų imuninės sistemos veiklą. Tai reiškia, kad Jūsų organizmas galės geriau kovoti su infekcijomis.

Kada reikia vartoti Isentress

Isentress vartojamas ŽIV infekuotiems žmonėms gydyti. Jūsų gydytojas paskyrė Jums Isentress, kad padėtų Jums ŽIV infekciją suvaldyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Isentress

Isentress vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija raltegravirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Isentress.

Prisiminkite, kad Isentress ŽIV infekcijos neišgydo. Tai reiškia, kad Jūs ir toliau galite užsikrėsti infekcijomis ar susirgti ligomis, kurios susijusios su ŽIV. Kol vartojate šį vaistą, turite reguliariai lankytis pas savo gydytoją.

Psichikos sveikatos sutrikimai

Jeigu esate sirgęs depresija ar kita psichikos liga, pasakykite savo gydytojui. Kai kuriems šį vaistą vartojusiems pacientams, o ypač anksčiau sirgusiems depresija ar kita psichikos liga, buvo pastebėta depresija, įskaitant mintis apie savižudybę ir bandymus nusižudyti.

Kaulų ligos

Kai kuriems pacientams, vartojantiems antiretrovirusinių vaistų derinį, gali išsivystyti kaulų liga, vadinama osteonekroze (kaulinio audinio mirtis dėl nutrūkusio kraujo pritekėjimo į kaulą). Sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunkus imuniteto sistemos veiklos slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas ir kita gali būti šios ligos išsivystymo rizikos veiksniais. Osteonekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, diegliai ir skausmas (ypač klubo, kelių ar pečių) bei judesių sunkumas. Jeigu Jūs pastebėjote bent vieną iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

Kepenų ligos

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu Jūsų kepenų veikla anksčiau buvo sutrikusi, įskaitant hepatitą B arba C. Prieš nusprendamas, ar Jūs galite vartoti šį vaistą, Jūsų gydytojas gali įvertinti kepenų ligos sunkumą.

Infekcijos

Jei pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, pvz., karščiavimą ir (arba) blogą savijautą, nedelsiant pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Kai kuriems pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV infekcija ir sirgusiems oportunistinėmis infekcijomis, netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios gali pasireikšti dėl ankstesnės infekcijos prasidedančio uždegimo požymiai ir simptomai. Tikėtina, kad šie simptomai yra dėl Jūsų organizmo imuninio atsako pagerėjimo, įgalinančio Jūsų organizmą kovoti su infekcija, kuri nebegali pasireikšti aiškiais simptomais.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Raumenų sutrikimai

Jeigu Jums šio vaisto vartojimo metu atsirado nepaaiškinamas raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Odos pokyčiai

Jeigu Jums atsirado išbėrimas, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją. Kai kuriems šį vaistą vartojusiems pacientams buvo pastebėtos sunkios ir gyvybei pavojingos odos reakcijos ir alerginės reakcijos.

Kiti vaistai ir Isentress

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Isentress galbūt gali sąveikauti su kitais vaistais.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote arba dėl to nesate tikri:

- antacidinių vaistų (jie neutralizuoja skrandžio rūgštį, neleidžia jai veikti bei dėl to palengvina nevirškinimą ir rėmenį). Isentress kartu su tam tikrais antacidiniais vaistais (kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio) vartoti nerekomenduojama. Kokius kitus antacidinius vaistus Jūs galite vartoti, pasiteiraukite savo gydytojo;
- geležies druskų (skirtų geležies stokai ar mažakraujystei gydyti ar jų išvengti). Turite padaryti bent dviejų valandų pertrauką tarp geležies druskų ir Isentress vartojimo, kadangi šie vaistai gali sumažinti Isentress poveikį;
- rifampicino (vaisto, kuriuo gydomos kai kurios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė), nes jis gali sumažinti Jūsų vartojamo Isentress koncentraciją. Jeigu vartojate rifampicino, Jūsų gydytojas gali apsvarstyti, ar nevertėtų padidinti Jūsų vartojamo Isentress dozę.

Isentress vartojimas su maistu ir gėrimais

Žiūrėkite 3 skyrių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Isentress kramtomųjų tablečių nėštumo metu vartoti nerekomenduojama, nes jos netirtos su nėščiomis moterimis.
- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.
- Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, jei esate nėščia arba maitinate krūtimi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pavartojus šį vaistą Jums svaigsta galva, nevaldykite mechanizmų, nevairuokite ir nevažinėkite dviračiu.

Isentress 25 mg kramtomoji tabletė

Isentress 25 mg kramtomosios tabletės sudėtyje yra fruktozės

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra iki 0,54 mg fruktozės.

Fruktozė gali pažeisti dantis.

Isentress 25 mg kramtomosios tabletės sudėtyje yra sorbitolio

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra iki 1,5 mg sorbitolio (E 420).

Isentress 25 mg kramtomosios tabletės sudėtyje yra sacharozės

Kiekvienoje šio vaisto 25 mg kramtomosios tabletėje yra iki 3,5 mg sacharozės.

Sacharozė gali kenkti dantims.

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Isentress 25 mg kramtomosios tabletės sudėtyje yra aspartamo

Kiekvienoje šio vaisto 25 mg kramtomosios tabletėje yra iki 0,47 mg aspartamo (E 951), tai atitinka iki 0,05 mg fenilalanino. Aspartamas yra fenilalanino šaltinis. Jis gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.

Isentress 25 mg kramtomosios tabletės sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Isentress 100 mg kramtomoji tabletė

Isentress 100 mg kramtomosios tabletės sudėtyje yra fruktozės

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra iki 1,07 mg fruktozės.

Fruktozė gali pažeisti dantis.

Isentress 100 mg kramtomosios tabletės sudėtyje yra sorbitolio

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra iki 2,9 mg sorbitolio (E 420).

Isentress 100 mg kramtomosios tabletės sudėtyje yra sacharozės

Kiekvienoje šio vaisto 100 mg kramtomosios tabletėje yra iki 7 mg sacharozės.

Sacharozė gali kenkti dantims.

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Isentress 100 mg kramtomosios tabletės sudėtyje yra aspartamo

Kiekvienoje šio vaisto 100 mg kramtomosios tabletėje yra iki 0,93 mg aspartamo (E 951), tai atitinka iki 0,10 mg fenilalanino. Aspartamas yra fenilalanino šaltinis. Jis gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.

Isentress 100 mg kramtomosios tabletės sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Isentress

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Isentress būtina vartoti kartu su kitais vaistais nuo ŽIV infekcijos.

100 mg kramtomąją tabletę galima padalyti į lygias puses. Tačiau, jeigu tik įmanoma, tablečių laužymo reikia vengti.

Kiek vartoti**Dozė nuo 2 iki 11 metų amžiaus vaikams**

Teisingą kramtomųjų tablečių dozę gydytojas parinks pagal Jūsų vaiko amžių ir kūno masę. Ši dozė nebus didesnė kaip po 300 mg du kartus per parą. Gydytojas pasakys, kiek kramtomųjų tablečių turės vartoti Jūsų vaikas.

Be to, tiekiamos Isentress 400 mg tabletės, 600 mg tabletės ir granulės geriamajai suspensijai. Nekeiskite kramtomųjų tablečių, granulių geriamajai suspensijai, 600 mg tablečių ir 400 mg tablečių vienu kitomis, prieš tai nepasitarę su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vaikai turi toliau reguliariai lankytis pas gydytoją, nes Isentress dozę reikia koreguoti vaikui augant, didėjant jo ūgiui bei kūno masei. Be to, kai vaikas gebės nuryti tabletę, gydytojas gali norėti paskirti jam 400 mg tablečių.

Jūs galite vartoti šį vaistą kartu su maistu ir gėrimais arba atskirai.

Ką daryti pavartojus per didelę Isentress dozę?

Negerkite daugiau tablečių negu Jums paskyrė gydytojas. Jeigu išgėrėte per daug tablečių, susisiekite su savo gydytoju.

Pamiršus pavartoti Isentress

- Jei pamiršote pavartoti dozę, padarykite tai iškart, kai tik prisimenate.

- Vis dėlto jei jau atėjo laikas kitai dozei, praleiskite pamirštąją dozę ir toliau vaistą vartokite įprastu ritmu.
- Negalima vartoti dvigubos Isentress dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Isentress

Labai svarbu, kad Isentress vartotumėte tiksliai taip, kaip Jums nurodė gydytojas. Nekeiskite šio vaisto dozės ir nenutraukite jo vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Nenustokite jo vartoję, nes:

- Labai svarbu vartoti visus vaistus nuo ŽIV taip, kaip Jums paskirta ir tinkamu paros metu. Tai gali padėti vaistams geriau veikti. Be to, tai mažina tikimybę, kad Jūsų vaistai praras gebėjimą nugalėti ŽIV (tai dar vadinama „rezistentiškumu vaistams“).
- Kai Jūsų Isentress pakuotėje lieka nebedaug tablečių, išigykite daugiau iš savo gydytojo ar vaistininko. Labai svarbu, kad net ir trumpam laikui neliktumėte be vaisto. Trumpam nutraukus vaisto vartojimą viruso kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti. Tai gali reikšti, kad išsivystė ŽIV viruso rezistentiškumas Isentress ir jį tapo sunkiau gydyti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutinio poveikio reiškiniai. Jie yra nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, pastebėję bet kurį iš šių sutrikimų:

- *herpes* viruso infekcijos, įskaitant juostinę pūslelinę;
- mažakraujystė, įskaitant mažakraujystę dėl geležies stokos;
- infekcijos ar uždegimo požymiai ir simptomai;
- psichikos sutrikimas;
- ketinimas ar bandymas nusižudyti;
- skrandžio uždegimas;
- kepenų uždegimas;
- kepenų veiklos nepakankamumas;
- alerginis išbėrimas;
- tam tikri inkstų sutrikimai;
- vaisto išgeriama daugiau nei rekomenduota.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau išvardintų šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti iki 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs apetitas;
- sutrikęs miegas, nenormalūs sapnai, košmariški sapnai, nenormalus elgesys, didelio liūdesio ir bevertiškumo pojūčiai;
- svaigimo jausmas, galvos skausmas;
- sukimosi pojūtis;
- vidurių pūtimas, pilvo skausmas, viduriavimas, dujų kaupimasis skrandyje ar žarnose, pykinimas, vėmimas, nevirškinimas, raugėjimas;
- tam tikro tipo išbėrimai (vartojant kartu su darunaviru pasireiškia dažniau);
- nuovargis, neįprastas nuovargimas ar silpnumas, karščiavimas;
- padidėję kepenų funkciją nurodančių tyrimų rodikliai, nenormalūs baltieji kraujo kūneliai, padidėjęs riebalų kiekis kraujyje, seilių liaukų arba kasos išskiriamo fermento aktyvumo padidėjimas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti iki 1 iš 100 pacientų):

- plaukų šaknų infekcija, gripas, virusinės kilmės odos infekcija, vėmimas ar viduriavimas dėl infekcinių veiksnių, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, limfmazgių pūlinys;
- karpos;
- limfmazgių skausmas, mažas baltųjų kraujo kūnelių, kurie kovoja su infekcija, skaičius, patinę kaklo, pažasties ir kirkšnies limfmazgiai;
- alerginė reakcija;
- apetito padidėjimas, cukrinis diabetas, padidėjęs cholesterolio ir lipidų kiekis kraujyje, didelis cukraus kiekis kraujyje, padidėjęs troškulys, sunkus svorio netekimas, didelis riebalų (tokių kaip cholesterolis ir trigliceridai) kiekis kraujyje, kūno riebalų sutrikimas;
- nerimo pojūtis, sumišimo pojūtis, depresinė nuotaika, nuotaikos pakitimai, panikos ataka;
- atminties praradimas, plaštakos skausmas dėl nervo spaudimo, dėmesio sutrikimas, galvos svaigimas staiga pakeitus kūno padėtį, nenormalus skonio jutimas, padidėjęs mieguistumas, energijos stoka, užmaršumas, migreninis galvos skausmas, jutimo praradimas, rankų ir (arba) kojų tirpulis arba silpnumas, dilgčiojimas, mieguistumas, įtampos tipo galvos skausmas, drebulys, blogas miegas;
- regėjimo sutrikimas;
- zvimbimas, šnypštimas, švilpimas, spengimas arba kitoks pastovus triukšmas ausyse;
- palpitacijos, retas širdies susitraukimų dažnis, dažnas arba nereguliarus širdies plakimas;
- kraujo samplūdis į veidą, didelis kraujospūdis;
- šaižus, gergždžiantis arba nenatūralus balsas, kraujavimas iš nosies, nosies užgulimas;
- viršutinės pilvo dalies skausmas, nemalonus pojūtis tiesiosios žarnos srityje, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, rėmuo, skausmas ryjant, kasos uždegimas, skrandžio arba viršutinės žarnų dalies opa arba gėla, kraujavimas iš išangės, nemalonus pojūtis skrandyje, dantenų uždegimas, patinęs, raudonas, skausmingas liežuvis;
- riebalų susikaupimas kepenyse;
- aknė, neįprastas plaukų netekimas arba išretėjimas, odos raudonis, neįprastas riebalų pasiskirstymas kūne, kuris gali pasireikšti kojų, rankų ir veido riebalų netekimu ir pilvo riebalų pagausėjimu, padidėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, odos sustorėjimas ir niežulys dėl dažno kasymosi, odos pažeidimas, odos sausmė;
- sąnarių skausmas, skausmingų sąnarių liga, nugaros skausmas, kaulų ir (arba) raumenų skausmas, raumenų jautrumas arba silpnumas, kaklo skausmas, rankų arba kojų skausmas, sausgyslių uždegimas, sumažėjęs mineralinių medžiagų kiekis kauluose;
- inkstų akmenligė, naktinis šlapinimasis, inkstų cistos;
- erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas vyrams, menopauzės simptomai;
- nemalonus pojūtis krūtinėje, šaltkrėtis, veido patinimas, įtampos jutimas, bendras negalavimas, darinys kakle, plaštakų, kulkšnių ar pėdų patinimas, skausmas;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti padedančių plokštelių) skaičius kraujyje, susilpnėjusią inkstų funkciją nurodantys kraujo tyrimo rodikliai, didelis cukraus kiekis kraujyje, padidėjęs raumenų fermentų kiekis kraujyje, cukrus šlapime, raudonųjų kraujo ląstelių nustatyta šlapime, kūno svorio padidėjimas, juosmens apimties padidėjimas, sumažėjęs baltymo (albumino) kiekis kraujyje, pailgėjęs kraujo krešėjimo laikas.

Papildomi šalutinio poveikio reiškiniai vaikams ir paaugliams:

- hiperaktyvumas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Isentress

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Buteliuką laikykite sandariai uždarytą, su sausikliu, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Sausiklio nuryti negalima.
- Iki sandariklio pažeidimo šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Isentress sudėtis

Veiklioji medžiaga yra raltegraviras.

25 mg kramtomosios tabletės

Kiekvienoje kramtomojoje tabletėje yra 25 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra hidroksipropilceliuliozė, sukralozė, sacharino natrio druska, natrio citratas dihidratas, manitolis (E 421), geltonasis geležies oksidas, monoamonio glicerizatas, sorbitolis (E 420), fruktozė, natūralios ir dirbtinės skonio (apelsinų, bananų ir skonį slepiančios) medžiagos, aspartamas (E 951), sacharozė, A tipo krospovidonas, magnio stearatas, natrio stearilfumaratas, etilceliuliozė 20 cP, amonio hidroksidas, vidutinės grandinės trigliceridai, oleino rūgštis, hipromeliozė 2910/6cP ir makrogolis/PEG 400.

100 mg kramtomosios tabletės

Kiekvienoje kramtomojoje tabletėje yra 100 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra hidroksipropilceliuliozė, sukralozė, sacharino natrio druska, natrio citratas dihidratas, manitolis (E 421), raudonasis geležies oksidas, geltonasis geležies oksidas, monoamonio glicerizatas, sorbitolis (E 420), fruktozė, natūralios ir dirbtinės skonio suteikiančios medžiagos (apelsinų, bananų ir skonį slepiančios), aspartamas (E 951), sacharozė, A tipo krospovidonas, magnio stearatas, natrio stearilfumaratas, etilceliuliozė 20 cP, amonio hidroksidas, vidutinės grandinės trigliceridai, oleino rūgštis, hipromeliozė 2910/6cP ir makrogolis/PEG 400.

Isentress išvaizda ir kiekis pakuotėje

Isentress 25 mg kramtomosios tabletės

Apelsinų ir bananų skonio kramtomoji tabletė yra apvali, blyškiai geltona, vienoje jos pusėje yra MSD įmonės logotipas, kitoje – žyma „473“.

Tiekiami vieno dydžio pakuotė: 1 buteliukas (60 tablečių). Buteliuke yra sausiklis.

Isentress 100 mg kramtomosios tabletės

Apelsinų ir bananų skonio kramtomoji tabletė yra ovalo formos, su vagele, blyškiai oranžinės spalvos, vienoje vagelės pusėje yra MSD įmonės logotipas, kitoje – žyma „477“, o priešingoje tabletės pusėje yra vagelė.

Tiekiami vieno dydžio pakuotė: 1 buteliukas, kuriame yra 60 tablečių. Buteliuke yra sausiklis.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

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

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@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor 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)
cyprus_info@merck.com

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Isentress 100 mg granulės geriamajai suspensijai raltegraviras

Jeigu Jūs esate Isentress vartojančio vaiko vienas iš tėvų arba globėjas, atidžiai perskaitykite šią informaciją.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami šį vaistą duoti vaikui, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Isentress ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Isentress
3. Kaip vartoti Isentress
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Isentress
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. **Vartojimo instrukcija** – kaip paruošti ir sugirdyti šį vaistą, žr. bukletę.

1. Kas yra Isentress ir kam jis vartojamas

Kas yra Isentress

Isentress sudėtyje yra veikliosios medžiagos raltegraviro. Isentress yra priešvirusinis vaistas, veikiantis prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV). Šis virusas sukelia įgytą imunodeficito sindromą (angliškai *Acquired Immune Deficiency Syndrome* – AIDS).

Kaip veikia Isentress

Virusas gamina fermentą, vadinamą ŽIV integraze. Ji padeda virusui patekti į Jūsų kūno ląsteles ir jose dauginis. Isentress sustabdo šio fermento veikimą. Vartojamas kartu su kitais vaistais Isentress gali sumažinti ŽIV kiekį Jūsų kraujyje (taip vadinamą „virusinį krūvį“) bei padidinti CD4 ląstelių skaičių (šios baltosios kraujo ląstelės yra svarbios palaikant sveiką imuninę sistemą, kuri kovoja su infekcijomis). ŽIV kiekio Jūsų kraujyje sumažinimas gali pagerinti Jūsų imuninės sistemos veiklą. Tai reiškia, kad Jūsų organizmas galės geriau kovoti su infekcijomis.

Kada reikia vartoti Isentress

Isentress vartojamas gydyti ŽIV užsikrėtusiems suaugusiems, paaugliams, vaikams ir kūdikiams bei motinos ŽIV-1 infekcijos paveiktiems naujagimiams. Jūsų gydytojas paskyrė Isentress, kad padėtų ŽIV infekciją suvaldyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Isentress

Isentress vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija raltegravirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Isentress.

Prisiminkite, kad Isentress ŽIV infekcijos neišgydo. Tai reiškia, kad Jūs ir toliau galite užsikrėsti infekcijomis ar susirgti ligomis, kurios susijusios su ŽIV. Kol vartojate šį vaistą, turite reguliariai lankytis pas savo gydytoją.

Psichikos sveikatos sutrikimai

Jeigu esate sirgęs depresija ar kita psichikos liga, pasakykite savo gydytojui. Kai kuriems šį vaistą vartojusiems pacientams, o ypač anksčiau sirgusiems depresija ar kita psichikos liga, buvo pastebėta depresija, įskaitant mintis apie savižudybę ir bandymus nusižudyti.

Kaulų ligos

Kai kuriems pacientams, vartojantiems antiretrovirusinių vaistų derinį, gali išsivystyti kaulų liga, vadinama osteonekroze (kaulinio audinio mirtis dėl nutrūkusio kraujo pritekėjimo į kaulą). Sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunkus imuniteto sistemos veiklos slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas ir kita gali būti šios ligos išsivystymo rizikos veiksniais. Osteonekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, diegliai ir skausmas (ypač klubo, kelių ar pečių) bei judesių sunkumas. Jeigu Jūs pastebėjote bent vieną iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

Kepenų ligos

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu Jūsų kepenų veikla anksčiau buvo sutrikusi, įskaitant hepatitą B arba C. Prieš nusprendamas, ar Jūs galite vartoti šį vaistą, Jūsų gydytojas gali įvertinti kepenų ligos sunkumą.

Infekcijos

Jei pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, pvz., karščiavimą ir (arba) blogą savijautą, nedelsiant pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Kai kuriems pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV infekcija ir sirgusiems oportunistinėmis infekcijomis, netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios gali pasireikšti dėl ankstesnės infekcijos prasidedančio uždegimo požymiai ir simptomai. Tikėtina, kad šie simptomai yra dėl Jūsų organizmo imuninio atsako pagerėjimo, įgalinančio Jūsų organizmą kovoti su infekcija, kuri nebegali pasireikšti aiškiais simptomais.

Pradėjus vartoti vaistą ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Raumenų sutrikimai

Jeigu Jums šio vaisto vartojimo metu atsirado nepaaiškinamas raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Odos pokyčiai

Jeigu Jums atsirado išbėrimas, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją. Kai kuriems šį vaistą vartojusiems pacientams buvo pastebėtos sunkios ir gyvybei pavojingos odos reakcijos ir alerginės reakcijos.

Kiti vaistai ir Isentress

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Isentress galbūt gali sąveikauti su kitais vaistais.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote arba dėl to nesate tikri:

- antacidinių vaistų (jie neutralizuoja skrandžio rūgštį, neleidžia jai veikti bei dėl to palengvina nevirškinimą ir rėmenį). Isentress kartu su tam tikrais antacidiniais vaistais (kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio) vartoti nerekomenduojama. Kokius kitus antacidinius vaistus Jūs galite vartoti, pasiteiraukite savo gydytojo;
- geležies druskų (skirtų geležies stokai ar mažakraujystei gydyti ar jų išvengti). Turite padaryti bent dviejų valandų pertrauką tarp geležies druskų ir Isentress vartojimo, kadangi šie vaistai gali sumažinti Isentress poveikį;
- rifampicino (vaisto, kuriuo gydomos kai kurios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė), nes jis gali sumažinti Jūsų vartojamo Isentress koncentraciją. Jeigu vartojate rifampicino, Jūsų gydytojas gali apsvarstyti, ar nevertėtų padidinti Jūsų vartojamo Isentress dozę.

Isentress vartojimas su maistu ir gėrimais

Žiūrėkite 3 skyrių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Isentress granulių geriamajai suspensijai nėštumo metu vartoti nerekomenduojama, nes jos netirtos su nėščiomis moterimis.
- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.
- Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, jei esate nėščia arba maitinate krūtimi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pavartojus šį vaistą Jums svaigsta galva, nevaldykite mechanizmų, nevairuokite ir nevažinėkite dviračiu.

Isentress 100 mg granulių geriamajai suspensijai sudėtyje yra fruktozės

Kiekviename šio vaisto paketėlyje yra iki 0,5 mg fruktozės.

Fruktozė gali pažeisti dantis.

Isentress 100 mg granulių geriamajai suspensijai sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename šio vaisto paketėlyje yra iki 1,5 mg sorbitolio (E 420).

Isentress 100 mg granulių geriamajai suspensijai sudėtyje yra sacharozės

Kiekviename šio vaisto paketėlyje yra iki 4,7 mg sacharozės.

Sacharozė gali kenkti dantims.

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Isentress 100 mg granulių geriamajai suspensijai sudėtyje yra natrio

Šio vaisto paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Isentress

Visada sugirdykite vaikui šį vaistą tiksliai, kaip Jums nurodė jo gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į vaiko gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Isentress būtina vartoti kartu su kitais vaistais nuo ŽIV infekcijos.

- Kaip paruošti ir sugirdyti Isentress dozę žr. vartojimo instrukcijos bukletą. Saugokite šį bukletą ir laikykitės jame pateikiamų nurodymų kiekvieną kartą, kai ruošiate vaistą. Pasiimkite šį bukletą į kiekvieną vaikui skirtą gydytojo vizitą.

- Įsitikinkite, kad gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas Jums paaiškino, kaip sumaišyti vaistą ir sugirdyti vaikui reikiama dozę.
- Granules reikia sumaišyti su vandeniu prieš vartojant. Sumaišius vaistą reikia sugirdyti vaikui per 30 min.
- Laikui bėgant dozė keisis. Laikykitės gydytojo nurodymų. Gydytojas pasakys, ar nustoti vaikui girdyti Isentress, ir kada tą padaryti.

Kiek vartoti

Teisingą granulių geriamajai suspensijai dozę gydytojas parinks pagal Jūsų kūdikio ar mažo vaiko amžių ir kūno masę. Gydytojas pasakys, kiek granulių geriamajai suspensijai privalės vartoti Jūsų vaikas.

Vaikas gali gerti šį vaistą su maistu ar gėrimais arba atskirai.

Be to, tiekiamos Isentress 400 mg tabletės, 600 mg tabletės ir kramtomosios tabletės. Nekeiskite granulių geriamajai suspensijai, kramtomųjų tablečių, 600 mg tablečių ir 400 mg tablečių vienu kitomis, prieš tai nepasitarę su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vaikai turi toliau reguliariai lankytis pas gydytoją, nes Isentress dozę reikia koreguoti vaikui augant, didėjant jo ūgiui bei kūno masei. Be to, gydytojas gali norėti paskirti vaikui kramtomųjų tablečių, kai jis sugebės ją sukramtyti.

Ką daryti pavartojus per didelę Isentress dozę?

Negirdykite daugiau Isentress negu paskyrė gydytojas. Jeigu sugirdėte per daug, susisiekite su gydytoju.

Pamiršus pavartoti Isentress

- Jei pamiršote duoti dozę, padarykite tai iškart, kai tik prisimenate.
- Vis dėlto jei jau atėjo laikas kitai dozei, praleiskite pamirštąją dozę ir toliau vaistą vartokite įprastu ritmu.
- Negalima vartoti dvigubos Isentress dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Isentress

Labai svarbu, kad Isentress vartotumėte tiksliai taip, kaip Jums nurodė gydytojas. Nekeiskite šio vaisto dozės ir nenutraukite jo vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Nenustokite jo vartoję, nes:

- Labai svarbu vartoti visus vaistus nuo ŽIV kaip paskirta ir tinkamu paros metu. Tai gali padėti vaistams geriau veikti. Be to, tai mažina tikimybę, kad vaistai praras gebėjimą nugalėti ŽIV (tai dar vadinama „rezistentiškumu vaistams“).
- Kai pakuotėje lieka nebedaug Isentress, įsigykite daugiau iš savo gydytojo ar vaistininko. Labai svarbu, kad net ir trumpam laikui neliktumėte be vaisto. Trumpam nutraukus vaisto vartojimą viruso kiekis kraujyje gali padidėti. Tai gali reikšti, kad išsivystė ŽIV viruso rezistentiškumas Isentress ir jį tapo sunkiau gydyti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutinio poveikio reiškiniai. Jie yra nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, pastebėję bet kurį iš šių sutrikimų:

- *herpes* viruso infekcijos, įskaitant juostinę pūslelinę;
- mažakraujystė, įskaitant mažakraujystę dėl geležies stokos;
- infekcijos ar uždegimo požymiai ir simptomai;

- psichikos sutrikimas;
- ketinimas ar bandymas nusižudyti;
- skrandžio uždegimas;
- kepenų uždegimas;
- kepenų veiklos nepakankamumas;
- alerginis išbėrimas;
- tam tikri inkstų sutrikimai;
- vaisto išgeriama daugiau nei rekomenduota.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau išvardintų šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti iki 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs apetitas;
- sutrikęs miegas, nenormalūs sapnai, košmariški sapnai, nenormalus elgesys, didelio liūdesio ir bevartiškumo pojūčiai;
- svaigimo jausmas, galvos skausmas;
- sukimosi pojūtis;
- vidurių pūtimas, pilvo skausmas, viduriavimas, dujų kaupimasis skrandyje ar žarnose, pykinimas, vėmimas, nevirškinimas, raugėjimas;
- tam tikro tipo išbėrimai (vartojant kartu su darunaviru pasireiškia dažniau);
- nuovargis, neįprastas nuovargimas ar silpnumas, karščiavimas;
- padidėję kepenų funkciją nurodančių tyrimų rodikliai, nenormalūs baltieji kraujo kūneliai, padidėjęs riebalų kiekis kraujyje, seilių liaukų arba kasos išskiriamo fermento aktyvumo padidėjimas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti iki 1 iš 100 pacientų):

- plaukų šaknų infekcija, gripas, virusinės kilmės odos infekcija, vėmimas ar viduriavimas dėl infekcinių veiksnių, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, limfmazgių pūlinys;
- karpos;
- limfmazgių skausmas, mažas baltųjų kraujo kūnelių, kurie kovoja su infekcija, skaičius, patinę kaklo, pažasties ir kirkšnies limfmazgiai;
- alerginė reakcija;
- apetito padidėjimas, cukrinis diabetas, padidėjęs cholesterolio ir lipidų kiekis kraujyje, didelis cukraus kiekis kraujyje, padidėjęs troškulys, sunkus svorio netekimas, didelis riebalų (tokių kaip cholesterolis ir trigliceridai) kiekis kraujyje, kūno riebalų sutrikimas;
- nerimo pojūtis, sumišimo pojūtis, depresinė nuotaika, nuotaikos pakitimai, panikos ataka;
- atminties praradimas, plaštakos skausmas dėl nervo spaudimo, dėmesio sutrikimas, galvos svaigimas staiga pakeitus kūno padėtį, nenormalus skonio jutimas, padidėjęs mieguistumas, energijos stoka, užmaršumas, migreninis galvos skausmas, jutimo praradimas, rankų ir (arba) kojų tirpulis arba silpnumas, dilgčiojimas, mieguistumas, įtampos tipo galvos skausmas, drebulys, blogas miegas;
- regėjimo sutrikimas;
- zvimbimas, šnypštimas, švilpimas, spengimas arba kitoks pastovus triukšmas ausyse;
- palpitacijos, retas širdies susitraukimų dažnis, dažnas arba nereguliarus širdies plakimas;
- kraujo samplūdis į veidą, didelis kraujospūdis;
- šaižus, gergždžiantis arba nenatūralus balsas, kraujavimas iš nosies, nosies užgulimas;
- viršutinės pilvo dalies skausmas, nemalonūs pojūtis tiesiosios žarnos srityje, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, rėmuo, skausmas ryjant, kasos uždegimas, skrandžio arba viršutinės žarnų dalies opa arba gėla, kraujavimas iš išangės, nemalonūs pojūtis skrandyje, dantenų uždegimas, patinęs, raudonas, skausmingas liežuvis;
- riebalų susikaupimas kepenyse;
- aknė, neįprastas plaukų netekimas arba išretėjimas, odos raudonis, neįprastas riebalų pasiskirstymas kūne, kuris gali pasireikšti kojų, rankų ir veido riebalų netekimu ir pilvo riebalų pagausėjimu, padidėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, odos sustorėjimas ir niežulys dėl dažno kasymosi, odos pažeidimas, odos sausmė;

- sąnarių skausmas, skausmingų sąnarių liga, nugaros skausmas, kaulų ir (arba) raumenų skausmas, raumenų jautrumas arba silpnumas, kaklo skausmas, rankų arba kojų skausmas, sausgyslių uždegimas, sumažėjęs mineralinių medžiagų kiekis kauluose;
- inkstų akmenligė, naktinis šlapinimasis, inkstų cistos;
- erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas vyrams, menopauzės simptomai;
- nemalonūs pojūtis krūtinėje, šaltkrėtis, veido patinimas, įtampos jautimas, bendras negalavimas, darinys kakle, plaštakų, kulkšnių ar pėdų patinimas, skausmas;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti padedančių plokštelių) skaičius kraujyje, susilpnėjusią inkstų funkciją nurodantys kraujo tyrimo rodikliai, didelis cukraus kiekis kraujyje, padidėjęs raumenų fermentų kiekis kraujyje, cukrus šlapime, raudonųjų kraujo ląstelių nustatyta šlapime, kūno svorio padidėjimas, juosmens apimties padidėjimas, sumažėjęs baltymo (albumino) kiekis kraujyje, pailgėjęs kraujo krešėjimo laikas.

Papildomi šalutinio poveikio reiškiniai vaikams ir paaugliams:

- hiperaktyvumas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Isentress

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant kartono dėžutės ir paketėlio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Paruoštą geriamąją suspensiją reikia pacientui sugirdyti per 30 minučių po sumaišymo.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia. Neatidarykite Isentress paketėlio tol, kol nesate pasirengę ruošti vaisto dozės.

Kaip teisingai išmesti vaisto likučius, žiūrėkite vartojimo instrukcijos buklete.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Isentress sudėtis

Veiklioji medžiaga yra raltegraviras. Kiekviename vienkartiname granulių geriamajai suspensijai paketėlyje yra 100 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra hidroksipropilceliuliozė, sukralozė, manitolis (E 421), monoamonio glicerizatas, sorbitolis (E 420), fruktozė, bananų skonio kvapioji medžiaga, sacharozė, A tipo krospondonas, magnio stearatas, etilceliuliozė 20 cP, amonio hidroksidas, vidutinės grandinės trigliceridai, oleino rūgštis, hipromeliozė 2910/6cP, makrogolis/PEG 400, mikrokristalinė celiuliozė ir karmeliozės natrio druska.

Isentress išvaizda ir kiekis pakuotėje

Bananų kvapo granulės geriamajai suspensijai yra balti ar balkšvi milteliai, kuriuose gali būti geltonų ar gelsvai rusvų dalelių, supakuoti vienkartiname paketėlyje.

Tiekiami vieno dydžio pakuotė. Dėžutėje yra 60 paketėlių, du 10 ml švirkštai, du 3 ml švirkštai, du 1 ml švirkštai, dvi maišymo taurelės, šis pakuotės lapelis ir vartojimo instrukcijos bukletas.

Kiekviename vienkartiname paketėlyje yra 100 mg raltegraviro, kurį reikia sumaišyti su 10 ml vandens, kad galutinė koncentracija būtų 10 mg/ml.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

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

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@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor 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)
cyprus_info@merck.com

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcija
Atsineškite šį bukletą į visus gydytojo paskirtus vizitus.

Isentress 100 mg granulės geriamajai suspensijai
raltegraviras

Vartojimo instrukcija
Kūdikiams

Įsitikinkite, kad perskaitėte ir supratote šiuos nurodymus.

Prieš pradėdant

Pastaba: gydytojas turi parodyti, kaip ruošti ir vartoti Isentress geriamąją suspensiją.

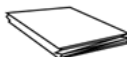
- Prieš pradėdami įsitikinkite, kad supratote čia pateikiamus nurodymus. Jeigu abejojate, paskambinkite gydytojui.
- Labai svarbu tinkamu švirkštu kruopščiai išmatuoti reikiamą vandens tūrį ir Isentress dozę.
- Prieš duodami Isentress vaikui, patikrinkite tinkamumo laiką, nurodytą ant Isentress dėžutės ir paketėlio.
- Isentress dozė priklauso nuo vaiko amžiaus ir svorio, taigi, laikui bėgant ji keičiasi. Kiekvieno vizito metu gydytojas nurodys reikiamą dozę, pasvėręs vaiką. Lankytės pas gydytoją jo nurodytu laiku, kad galėtume sužinoti, kaip keisti vaisto dozę vaikui augant. Pirmąją vaiko gyvenimo savaitę Isentress jam reikės duoti 1 kartą per parą, o vėliau – 2 kartus per parą.
- Šiame buklete nurodyta kaip:
 - sumaišyti Isentress, kad susidarytų skystis;
 - išmatuoti reikiamą dozę švirkštu;
 - sugirdyti Isentress vaikui;
 - viską išplauti.

Rinkinio turinys

- Išorinė dėžutė



- Instrukcija (šis bukletas)



- Pakuotės lapelis

- 2 maišymo taurelės



- 60 Isentress granulių paketėlių



- 6 švirkštai



2 **mėlyni** (10 ml) švirkštai



2 **žali** (3 ml) švirkštai



2 **balti** (1 ml) švirkštai

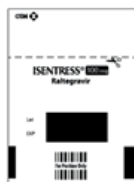
Šiame rinkinyje yra papildoma maišymo taurelė ir švirkštų rinkinys tam atvejui, jei ką nors pamestumėte arba pažeistumėte. Pažeistos taurelės ar švirkšto naudoti negalima.

1. Pasiruošimas

- Padėkite vaiką saugioje vietoje. Ruošti Isentress reikės abiem rankomis.
- Nusiplaukite rankas vandeniu su muilu.
- Paimkite daiktus, kurių reikia vienai dozei paruošti, ir padėkite ant švaraus paviršiaus.



1 maišymo taurelę
(atidarykite dangtelį,
patraukę maišymo
taurelės rankenėlę)



1 Isentress
granulių paketėlį



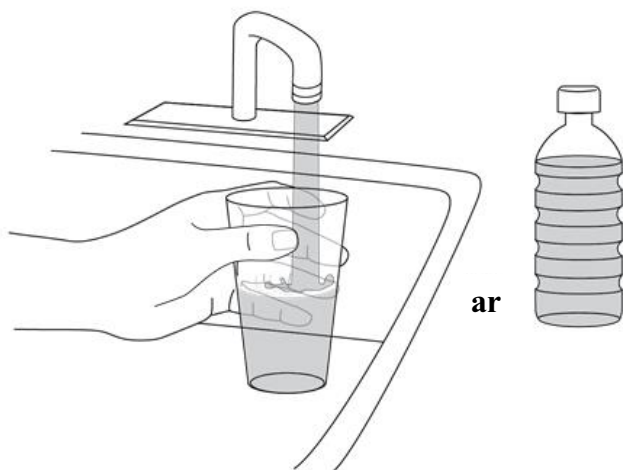
Švarią
stiklinę



3 švirkštus
(pasiruoškite po 1 kiekvieno dydžio,
bet reikės tik 1 arba 2, priklausomai
nuo dozės)

2. Pripilkite stiklinę vandens

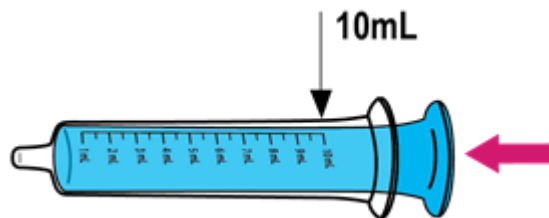
Pripilkite stiklinę kambario temperatūros geriamojo vandens iš čiaupo arba negazuoto vandens butelio.



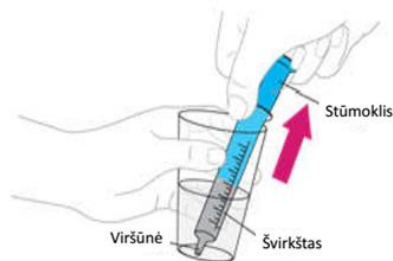
ar

3. Užpildykite vandeniu mėlyną švirkštą

Ištumkite **mėlyno** švirkšto stūmoklį į švirkštą iki galo.

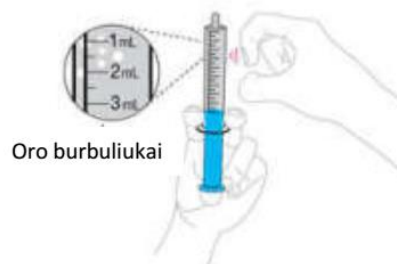


Įkiškite švirkšto viršūnę į stiklinę vandens. Traukite stūmoklį iki 10 ml žymos.

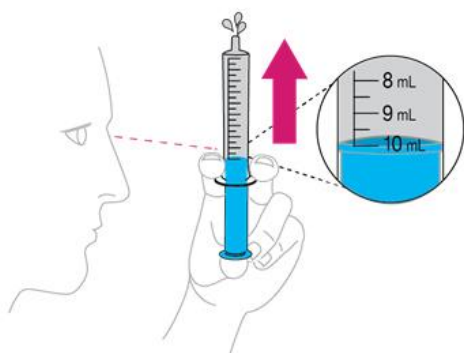


4. Patikrinkite, ar nėra burbuliukų

Laikydami švirkštą viršūne aukšty, pabarbenkite jį pirštu, kad oro burbuliukai pakiltų.

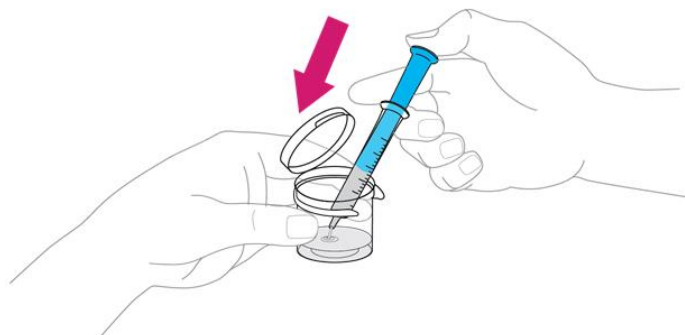


Lėtai spauskite stūmoklį, kad išeitų oras.



Dar kartą patikrinkite vandens kiekį švirkšte. Jei jo mažiau kaip 10 ml, vėl įkiškite viršūnę į vandenį ir traukite stūmoklį iki 10 ml žymos.

5. Įpilkite 10 ml vandens į maišymo taurelę.



6. Supilkite Isentress į maišymo taurelę.

Pastaba prieš pilant Isentress

Įsitikinkite, kad Jūs ir vaikas pasiruošę! Sumaišytą Isentress reikia suvartoti per 30 min. Sugirdžius vaikui reikiamą dozę, likusį Isentress reikia išmesti.



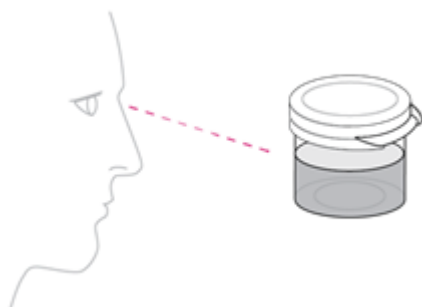
Atplėšę paketėlį arba nukirpę jo viršų, supilkite visas granules į maišymo taurelėje esantį vandenį. Patikrinkite, ar paketėlis visai tuščias.

Paėmę vieną ISENTRESS paketėlį, sukratykite granules į paketėlio dugną.



7. Sumaišykite Isentress su vandeniu

Uždarykite maišymo taurelę dangteliu (turi pasigirsti spragtelėjimas). Švelniai pasukiokite maišymo taurelę ratu 45 sekundes, kad granulės susimaišytų su vandeniu. 45 sekundes matuokite laikrodžiu arba kitu laiko matuokliu. **NEKRATYKITE** mikstūros.



Patikrinkite, ar granulės susimaišiusios.
Jeigu jos nesusimaišiusios, dar pasukiokite taurelę.
Mikstūra turi atrodyti drumsta.

8. Patikrinkite gydytojo paskirtą dozę

Vartokite tokią dozę (ml), kokią paskyrė gydytojas.

Neužmirškite, kad po kiekvieno vizito pas gydytoją dozė gali pasikeisti, todėl patikrinkite, ar turite visą naujausią informaciją. Būtinai visada apsilankykite pas gydytoją nustatytu laiku, kad vaikas gautų tinkamą dozę!

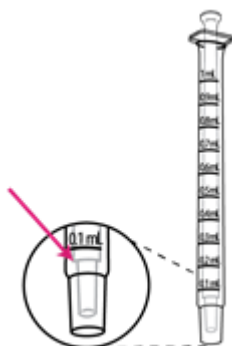
9. Pasirinkite reikiamą švirkštą

Pasirinkite vaiko dozei reikiamą švirkštą.

BALTAS

(1 ml)

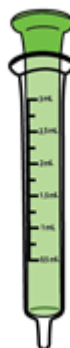
jei reikia 1 ml ar mažiau



ŽALIAS

(3 ml)

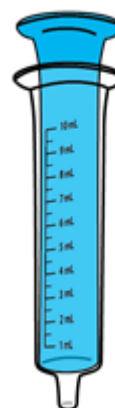
jei reikia 1,5-3 ml



MĖLYNAS

(10 ml)

jei reikia 3,5-10 ml



Nustatykite šią stūmoklio dalį
ties reikiama švirkšto žyma.

Po to raskite vaikui skirtą dozę atitinkančią ml žymą ant švirkšto korpuso.

10. Išmatuokite Isentress dozę

Ištumkite stūmoklį į švirkšto korpusą
kiek įmanoma giliau.



Įkišę švirkšto viršūnę į paruošto Isentress taurelę,
traukite stūmoklį atgal.



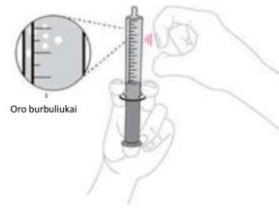
Nustokite traukti pasiekę liniją,
kuri atitinka vaikui paskirtą dozę.

SVARBU

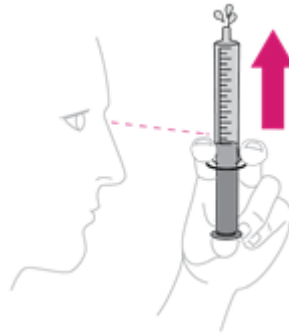
- Jūsų vaikui paskirta dozė gali skirtis nuo pavaizduotos šiame paveikslėlyje.
- Maišymo taurelėje dažniausiai liks šiek tiek paruošto Isentress.

11. Patikrinkite, ar nėra oro burbuliukų

Laikydami švirkštą viršūne aukšty, pabarbenkite jį pirštu, kad oro burbuliukai pakiltų.



Lėtai spauskite stūmoklį, kad išeitų oras.



Dar kartą patikrinkite, kiek Isentress yra švirkšte.

Jeigu jo kiekis mažesnis už paskirtą dozę, švirkšto viršūnę vėl įkiškite į paruošto Isentress taurelę ir traukite stūmoklį, kol švirkštas prisipildys iki reikiamą dozę atitinkančios žymos.

12. Sugirdykite Isentress vaikui

Įkiškite švirkšto viršūnę į vaiko burną taip, kad ji liestų kairįjį arba dešinįjį skruostą.



Lėtai stumkite stūmoklį, kad paruoštas Isentress

patektų į vaiko burną. Jei vaikas priešinasi, ištraukite švirkšto viršūnę iš jo burnos ir mėginkite iš naujo.

Svarbu, kad vaikas išgertų visą paskirtą vaisto dozę (truputis jo gali likti švirkšto viršūnėje).

SVARBU: jeigu vaikas neišgėrė visos paskirtos dozės arba dalį jos išspjovė, tai paskambinkite gydytojui ir paklauskite, ką daryti.

13. Valymas

Išpilkite likusį paruoštą Isentress į šiukšlių dėžę.

Nepilkite jo į kriauklę.

Ištraukite stūmoklius iš visų naudotų švirkštų.

Rankomis išplaukite švirkštus, stūmoklius ir maišymo taurelę šiltu vandeniu su indų plovikliu. Neplaukite indaplovėje.

Praskalaukite vandeniu ir leiskite nudžiūti ore.

Viską sudėkite švarioje sausoje vietoje.



Kaip laikyti Isentress?

Laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Neatplėškite Isentress paketėlio, kol nepasiruošėte ruošti vaisto dozės.

Lankytės pas gydytoją nurodytu laiku, kad visada žinotumėte, kiek Isentress duoti vaikui.
--