

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ISENTRESS 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg ραλτεγκραβίρη (ως καλιούχος).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 26,06 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, οβάλ δισκίο, σημειωμένο στη μία πλευρά με το «227».

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ISENTRESS ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 5.1 και 5.2).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνει από έναν γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV.

#### Δοσολογία

Το ISENTRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες δραστικές αντιρετροϊκές θεραπείες (ΑΡΘ) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg (ένα δισκίο) δύο φορές ημερησίως.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η συνιστώμενη δόση για παιδιατρικούς ασθενείς σωματικού βάρους τουλάχιστον 25 kg είναι 400 mg (ένα δισκίο) δύο φορές ημερησίως. Εάν δεν μπορούν να καταπιούν το δισκίο, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης μασώμενου δισκίου.

Επιπρόσθετες διαθέσιμες μορφές και περιεκτικότητες

Το ISENTRESS είναι επίσης διαθέσιμο σε μορφή μασώμενου δισκίου και σε μορφή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα. Ανατρέξτε στις ΠΧΠ του μασώμενου δισκίου και των κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης σε πρόωρα (<37 εβδομάδες κύησης) και χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση (<2.000 g) νεογνά δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε αυτόν τον πληθυσμό και δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις.

Η μέγιστη δόση του μασώμενου δισκίου είναι 300 mg δύο φορές ημερησίως. Λόγω του ότι οι

φαρμακοτεχνικές μορφές έχουν διαφορετικά φαρμακοκινητικά προφίλ, δεν θα πρέπει να υποκαθίστανται ούτε τα μασώμενα δισκία ούτε και τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα με το δισκίο των 400 mg ή των 600 mg (βλ. παράγραφο 5.2). Τα μασώμενα δισκία και τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα δεν έχουν μελετηθεί σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 18 ετών) ή σε ενήλικες που έχουν προσβληθεί από τη λοίμωξη HIV.

Το ISENTRESS είναι επίσης διαθέσιμο για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg), ως δισκίο των 600 mg που πρέπει να χορηγείται ως δόση των 1.200 mg άπαξ ημερησίως (δύο δισκία των 600 mg) για ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία ή για ασθενείς που είναι ιολογικά κατασταλμένοι σε ένα αρχικό δοσολογικό σχήμα ISENTRESS 400 mg δύο φορές ημερησίως. Το δισκίο των 400 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για χορήγηση του δοσολογικού σχήματος των 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των 600 mg για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία.

#### *Ηλικιωμένοι*

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της ραλτεγκραβίρης στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, το ISENTRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Γι' αυτό, το ISENTRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα δισκία ISENTRESS 400 mg μπορούν να χορηγηθούν με ή χωρίς τροφή.

Τα δισκία δεν θα πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να τεμαχίζονται λόγω αναμενόμενων αλλαγών στο φαρμακοκινητικό προφίλ.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Γενικά

Θα πρέπει να δίδονται οδηγίες στους ασθενείς ότι η παρούσα αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον ιό HIV και δεν έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει τη μετάδοση του HIV σε άλλους μέσω επαφής με το αίμα. Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η ραλτεγκραβίρη έχει σχετικά χαμηλό γενετικό φραγμό στην ανοχή. Γι' αυτό, εάν είναι δυνατόν, η ραλτεγκραβίρη θα πρέπει να χορηγείται με δύο άλλες δραστικές ΑΡΘ για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα ιολογικής ανεπάρκειας και η ανάπτυξη ανοχής (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία, τα δεδομένα της κλινικής μελέτης σχετικά με τη χρήση της ραλτεγκραβίρης είναι περιορισμένα ως προς τη χρήση σε συνδυασμό με δύο νουκλεοτιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) (εμτρισιταβίνη και φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης).

### Κατάθλιψη

Έχει αναφερθεί κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένων αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Επομένως, η ραλτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά την αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν υπάρχει απόδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν προσωρινή ή πλήρης διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και οι οποίοι λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Οστεονέκρωση

Αν και υπολογίζεται ότι η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κορτικοστεροειδών, κατανάλωσης αλκοόλ, σοβαρής ανοσοκαταστολής, υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού. Στους ασθενείς πρέπει να υποδεικνύεται να αναζητούν ιατρική συμβουλή, εάν παρουσιάσουν πόνο της άρθρωσης, δυσκαμψία της άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

### Σύνδρομο ανοσολογικής επανενεργοποίησης

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά τον χρόνο έναρξης της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού (CART), μπορεί να εκδηλωθεί μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειπόμενα ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Συνήθως, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή εστιακές μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις και η πνευμονία προκαλούμενη από *Pneumocystis jiroveci* (παλαιότερα γνωστή ως *Pneumocystis carinii*). Οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής θα πρέπει να εκτιμώνται και να χορηγείται θεραπεία όταν είναι απαραίτητο.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

### Αντιόξινα

Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα αργιλίου και μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα

αργιλίου και/ή μαγνησίου δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

### Ριφαμπικίνη

Πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ισχυρούς επαγωγείς της γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσης της διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1 (π.χ. ριφαμπικίνη). Η ριφαμπικίνη μειώνει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η επίδραση στην αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο του διπλασιασμού της δόσης της ραλτεγκραβίρης σε ενήλικες. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να οδηγούν στη συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ριφαμπικίνη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.5).

### Μυοπάθεια και ραβδομύωση

Έχει αναφερθεί μυοπάθεια και ραβδομύωση. Εφιστάται προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς που είχαν μυοπάθεια ή ραβδομύωση στο παρελθόν ή έχουν οποιαδήποτε ζητήματα που προδιαθέτουν, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

### Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές, δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καθώς και μοιραίες δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ραλτεγκραβίρη, στις περισσότερες περιπτώσεις ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με αυτές τις αντιδράσεις. Αυτές περιλαμβάνουν περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν επίσης αναφερθεί και χαρακτηρίζονται από εξάνθημα, ιδιοσυγκρασιακά ευρήματα και μερικές φορές δυσλειτουργία οργάνων περιλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας. Διακόψτε τη ραλτεγκραβίρη και άλλους ύποπτους παράγοντες αμέσως μόλις παρουσιαστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας (που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από πυρετό, γενικό αίσθημα κακουχίας, κόπωση, πόνους στους μύες ή στις αρθρώσεις, φλύκταινες, στοματικές αλλοιώσεις, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, αγγειοοίδημα). Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της κλινικής κατάστασης περιλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών και έναρξη της κατάλληλης θεραπείας. Καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας της ραλτεγκραβίρης ή άλλων ύποπτων παραγόντων μετά την εμφάνιση του σοβαρού εξανθήματος μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αντίδραση.

### Εξάνθημα

Παρουσιάστηκε εξάνθημα πολύ συχνότερα σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει θεραπεία με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη και δαρουναβίρη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη ή δαρουναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη (βλ. παράγραφο 4.8).

### Λακτόζη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ISENTRESS περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη δεν είναι υπόστρωμα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP), δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A, δεν αναστέλλει τις UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσες (UGTs) 1A1 και 2B7, δεν επάγει το CYP3A4 και δεν αναστέλλει τη μεταφορά μέσω της P-γλυκοπρωτεΐνης. Βάσει αυτών των δεδομένων, η ραλτεγκραβίρη δεν αναμένεται να έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή της P-γλυκοπρωτεΐνης.

Βάσει των *in vitro* και *in vivo* μελετών, η ραλτεγκραβίρη απομακρύνεται κυρίως μεταβολιζόμενη δια της οδού γλυκουρονιδίωσης μέσω του UGT1A1.

Παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης τόσο ανάμεσα σε διαφορετικούς ασθενείς όσο και για κάθε έναν συγκεκριμένο ασθενή.

#### Επίδραση της ραλτεγκραβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η ραλτεγκραβίρη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ετραβιρίνης, του μαγανίρος, της φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης, των ορμονικών αντισυλληπτικών, της μεθαδόνης, της μιδαζολάμης ή της μποσεπρεβίρης.

Σε ορισμένες μελέτες, η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με δαρουναβίρη είχε ως αποτέλεσμα μια μέτρια μείωση στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. Ο μηχανισμός για αυτή την επίδραση είναι άγνωστος. Ωστόσο, η επίδραση της ραλτεγκραβίρης στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα, δεν εμφανίζεται να είναι κλινικά σημαντική.

#### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης

Δεδομένου ότι η ραλτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του UGT1A1, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συγχορηγείται η ραλτεγκραβίρη με ισχυρούς επαγωγείς του UGT1A1 (π.χ. ριφαμπικίνη). Η ριφαμπικίνη μειώνει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, ενώ η επίπτωση στην αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης είναι άγνωστη. Παρόλα αυτά, εάν η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη είναι αναπόφευκτη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διπλασιασμού της δόσης της ραλτεγκραβίρης σε ενήλικες. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να οδηγούν στη συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ριφαμπικίνη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.4). Η επίδραση άλλων ισχυρών επαγωγέων σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα, όπως φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη, στην UGT1A1, είναι άγνωστη. Λιγότερο ισχυροί επαγωγείς (π.χ. εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, ετραβιρίνη, ριφαμπουτίνη, γλυκοκορτικοειδή, υπερικό (St. John's wort), πιογλιταζόνη) μπορεί να χρησιμοποιηθούν με τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης.

Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι είναι ισχυροί αναστολείς του UGT1A1 (π.χ. αταζαναβίρη) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Λιγότερο ισχυροί αναστολείς του UGT1A1 (π.χ. ινδιναβίρη, σακουΐναβίρη) μπορεί επίσης να αυξήσουν τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με την αταζαναβίρη. Επιπλέον, η φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, ωστόσο ο μηχανισμός αυτής της επίδρασης είναι άγνωστος (βλ. Πίνακα 1). Από τις κλινικές δοκιμές, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών χρησιμοποίησε αταζαναβίρη και/ή φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης, δύο παράγοντες που οδηγούν σε αυξήσεις των επιπέδων της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, στα βελτιστοποιημένα βασικά δοσολογικά σχήματα. Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη και/ή φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ήταν γενικά παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας των ασθενών στους οποίους δεν χορηγήθηκαν αυτοί οι παράγοντες. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα που περιέχουν δισθενή κατιόντα μετάλλων μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της ραλτεγκραβίρης μέσω της χηλίωσης, με αποτέλεσμα μια μείωση των επιπέδων της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η λήψη ενός αντιόξινου αργιλίου και μαγνησίου εντός 6 ωρών από τη χορήγηση της ραλτεγκραβίρης μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Επομένως, η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο δεν συνιστάται. Συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ένα αντιόξινο ασβεστίου ανθρακικού μείωσε τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Ωστόσο, αυτή η αλληλεπίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Επομένως, όταν η ραλτεγκραβίρη συγχορηγείται με αντιόξινα που περιέχουν ασβέστιο ανθρακικό, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με άλλους παράγοντες που αυξάνουν το γαστρικό pH (π.χ., ομεπραζόλη και φαμοτιδίνη) μπορεί να αυξήσουν το ποσοστό απορρόφησης της ραλτεγκραβίρης και να

οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα (δείτε τον Πίνακα 1). Τα προφίλ ασφάλειας στην υποομάδα των ασθενών στη Φάση III των δοκιμών οι οποίοι λάμβαναν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστές H2 ήταν συγκρίσιμα με εκείνα όσων δεν λάμβαναν αυτά τα αντιόξινα. Συνεπώς δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας με τη χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστών H2.

Όλες οι μελέτες αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν σε ενήλικες.

**Πίνακας 1**  
**Φαρμακοκινητικά Δεδομένα Αλληλεπίδρασης**

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση
<b>ANTIPETΡΟΪΚΑ</b>		
<i>Αναστολείς Πρωτεασών (PI)</i>		
<b>αταζαναβίρη /ριτοναβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 41 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 77 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (UGT1A1 αναστολή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης.
<b>τιπραναβίρη /ριτοναβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 24 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 55 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης.
<i>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)</i>		
<b>εφαβιρένζη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 36 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 21 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης.
<b>ετραβιρίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 10 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 34 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (UGT1A1 επαγωγή)  ετραβιρίνη AUC ↑ 10 % ετραβιρίνη C <sub>12hr</sub> ↑ 17 % ετραβιρίνη C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της ετραβιρίνης.
<i>Νουκλεοσιδικοί/τιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης</i>		
<b>φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 49 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 3 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)  τενοφοβίρη AUC ↓ 10 % τενοφοβίρη C <sub>24hr</sub> ↓ 13 % τενοφοβίρη C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης.

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία</b>	<b>Αλληλεπίδραση</b> (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	<b>Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση</b>
<i>Αναστολείς CCR5</i>		
<b>maraviroc</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 37 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 28 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)  maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12hr</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή του maraviroc.
<b>ΑΝΤΙΗΚΑ HCV</b>		
<i>NS3/4A αναστολείς πρωτεασών (PI)</i>		
<b>μποσεπρεβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 4 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 25 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)	Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της μποσεπρεβίρης.
<b>ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ</b>		
<i>Αντιμυκοβακτηριακά</i>		
<b>ριφαμπικίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 40 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 61 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (UGT1A1 επαγωγή)	Η ριφαμπικίνη μειώνει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο του διπλασιασμού της δόσης της ραλτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>ΥΠΙΝΩΤΙΚΑ</b>		
<b>μιδαζολάμη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	μιδαζολάμη AUC ↓ 8 % μιδαζολάμη C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της μιδαζολάμης.  Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη δεν είναι επαγωγέας ή αναστολέας του CYP3A4, και γι' αυτό η ραλτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4.



Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση
<b>ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ ΚΑΤΙΟΝΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ</b>		
<b>αντιόξινο αργιλίου υδροξειδίου και μαγνησίου υδροξειδίου</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 49 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 63 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 ώρες πριν τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 51 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 56 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 ώρες μετά τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 30 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 57 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 ώρες πριν τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 13 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 50 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 ώρες μετά τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 11 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 49 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (χηλίωση των κατιόντων των μετάλλων)	Τα αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και μαγνήσιο μειώνουν τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο δεν συνιστάται.
<b>αντιόξινο ασβεστίου ανθρακικό</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 55 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 32 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (χηλίωση των κατιόντων των μετάλλων)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της ραλτεγκραβίρης.
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ Η2 ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</b>		
<b>ομεπραζόλη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 37 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 24 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (αυξημένη διαλυτότητα)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της ραλτεγκραβίρης.
<b>φαμοτιδίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 44 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 6 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (αυξημένη διαλυτότητα)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της ραλτεγκραβίρης.

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση
<b>ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
<b>Αιθινυλοιστραδιόλη</b> <b>Νορελγεστρομίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	Αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 2 % Αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>max</sub> ↑ 6 % Νορελγεστρομίνη AUC ↑ 14 % Νορελγεστρομίνη C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή των ορμονικών αντισυλληπτικών (με βάση τα οιστρογόνα και/ή την προγεστερόνη).
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>		
<b>μεθαδόνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	μεθαδόνη AUC ↔ μεθαδόνη C <sub>max</sub> ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της μεθαδόνης.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Ένας περιορισμένος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (μεταξύ 300-1.000 εκβάσεις εγκυμοσύνης από την έκθεση του πρώτου τριμήνου) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη δυσμορφίας ή τοξικότητας στο έμβryo/νεογνό από τη χρήση ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως. Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

##### *Μητρώο Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή Θεραπεία*

Για την παρακολούθηση των τελικών επιδράσεων σε μητέρα και έμβryo ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε ακουσίως ραλτεγκραβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης, έχει δημιουργηθεί ένα Μητρώο Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή Θεραπεία. Συστήνεται στους ιατρούς να καταγράφουν τις ασθενείς σε αυτό το μητρώο.

Ως γενικός κανόνας στην απόφαση της χρήσης αντιρετροϊκών παραγόντων στη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια στη μείωση του κινδύνου της κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογνήτο, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο δεδομένα από τα πειραματόζωα όσο και από την κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες ώστε να χαρακτηριστεί η ασφάλεια στο έμβryo.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ραλτεγκραβίρη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν καταδείξει απέκκριση της ραλτεγκραβίρης/των μεταβολιτών στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η ραλτεγκραβίρη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ως γενικός κανόνας, συνιστάται οι μητέρες με λοίμωξη από τον ιό HIV να μη θηλάζουν τα μωρά τους, ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

##### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε δόσεις έως 600 mg/kg/ημέρα, οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα 3 φορές μεγαλύτερη έκθεση από την έκθεση με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Έχει αναφερθεί ζάλη σε ορισμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δοσολογικά σχήματα

που περιέχουν ραλτεγκραβίρη. Η ζάλη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα ορισμένων ασθενών να οδηγούν και να χειρίζονται μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4.8).

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκε ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως, σε συνδυασμό με σταθερά ή βελτιστοποιημένα βασικά θεραπευτικά σχήματα, σε ενήλικες που δεν είχαν λάβει (N=547) και που είχαν λάβει (N=462) προηγούμενη αγωγή, επί έως 96 εβδομάδες. Επιπλέον 531 ενήλικες που δεν είχαν λάβει αγωγή, έχουν λάβει ραλτεγκραβίρη 1.200 mg μία φορά ημερησίως με εμτρισιταβίνη και φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης επί έως 96 εβδομάδες. Βλ. παράγραφο 5.1.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν κεφαλαλγία, ναυτία και κοιλιακό άλγος. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης και το εξάνθημα. Τα ποσοστά διακοπής της ραλτεγκραβίρης, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ήταν 5% ή μικρότερα σε κλινικές δοκιμές.

Η ραβδομύλωση ήταν μια όχι συχνά αναφερόμενη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως.

##### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενες αιτιολογικά με τη ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία [APΘ]), καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες που τεκμηριώθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, καταγράφονται παρακάτω ανά Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) και μη γνωστές (που δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη APΘ)</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	έρπης των γεννητικών οργάνων, θυλακίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απλός έρπης, λοίμωξη από ερπητοϊό, έρπης ζωστήρας, γρίπη, απόστημα του λεμφαδένα, μολυσματική τέρμινθος, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	θήλωμα του δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	αναιμία, σιδηροπενική αναιμία, άλγος λεμφαδένα, λεμφαδενοπάθεια, ουδετεροπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης, υπερευαισθησία στο φάρμακο, υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές Όχι συχνές	μειωμένη όρεξη καχεξία, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερφαγία, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία, διαταραχή του σωματικού λίπους

<b>Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)</b>
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές  Όχι συχνές	μη φυσιολογικά όνειρα, αϋπνία, εφιάλτης, μη φυσιολογική συμπεριφορά, κατάθλιψη  ψυχική διαταραχή, απόπειρα αυτοκτονίας, άγχος, συγκυτική κατάσταση, καταθλιπτική διάθεση, μείζων κατάθλιψη, αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου, μεταβολή της διάθεσης, κρίση πανικού, διαταραχές ύπνου, αυτοκτονικός ιδεασμός, αυτοκτονική συμπεριφορά (ιδιαίτερα σε ασθενείς με προ-υπάρχον ιστορικό ψυχιατρικής νόσου)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές  Όχι συχνές	ζάλη, κεφαλαλγία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα  αμνησία, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοητική διαταραχή, διαταραχή της προσοχής, ζάλη θέσης, δυσγευσία, υπερβολικός ύπνος, υπαισθησία, λήθαργος, διαταραχή της μνήμης, ημικρανία, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, υπνηλία, κεφαλαλγία από τάση, τρόμος, κακής ποιότητας ύπνος
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	διαταραχή της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές  Όχι συχνές	ίλιγγος  εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακές έκτακτες συστολές
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	έξαψη, υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	δυσφωνία, επίσταξη, ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές  Όχι συχνές	διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, διάρροια, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος, δυσπεψία  γαστρίτιδα, κοιλιακή δυσφορία, άλγος της άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή ευαισθησία, ορθοπρωκτική δυσφορία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, επιγαστρική δυσφορία, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, ερυγή, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, ουλίτιδα, γλωσσίτιδα, οδυνοφαγία, οξεία παγκρεατίτιδα, πεπτικό έλκος, αιμορραγία πρωκτού
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα αλκοολική, ηπατική ανεπάρκεια

<b>Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)</b>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές  Όχι συχνές	εξάνθημα  ακμή, αλωπεκία, δερματίτιδα τύπου ακμής ξηροδερμία, ερύθημα, απίσχναση προσώπου, υπερεφίδρωση, λιποατροφία, επίκτητη λιποδυστροφία, λιπούπερτροφία, νυκτερινοί ιδρώτες, κνήφη, κνησμός, γενικευμένος κνησμός, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα κνησμών, βλάβη δέρματος, κνίδωση, ξηροδερμία, σύνδρομο Stevens Johnson, σχετιζόμενο με φάρμακο Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Σύστηματικά Συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	αρθραλγία, αρθρίτιδα, οσφυαλγία, λαγόνιο άλγος, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία, αυχενάλγία, οστεοπενία, πόνος των άκρων, τενοντίτιδα, ραβδομύλωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα, νεφρολιθίαση, νυκτουρία, κύστη νεφρού, νεφρική δυσλειτουργία, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές  Όχι συχνές	εξασθένιση, κόπωση, πυρεξία  θωρακική δυσφορία, ρίγη, οίδημα προσώπου, λιπώδης ιστός αυξημένος, αίσθημα εκνευρισμού, αίσθημα κακουχίας, υπογνάθια μάζα, οίδημα περιφερικό, άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές  Όχι συχνές	αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, άτυπα λεμφοκύτταρα, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένα τριγλυκερίδια του αίματος, αυξημένη λιπάση, αυξημένη παγκρεατική αμυλάση στο αίμα  μειωμένος απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, μειωμένη λευκωματίνη του αίματος, αυξημένη αμυλάση του αίματος, αυξημένη χοληρυθρίνη αίματος, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος, αυξημένη φωσφοκινάση κρεατίνης, αυξημένη γλυκόζη αίματος νηστείας, παρουσία γλυκόζης στα ούρα, αυξημένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, αυξημένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση, αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, παρουσία ερυθροκυττάρων στα ούρα, αυξημένη περίμετρος μέσης, αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	τυχαία υπερδοσολογία

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έχουν αναφερθεί καρκίνοι σε ασθενείς που ήδη είχαν λάβει θεραπεία και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία και ξεκίνησαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Οι τύποι και τα ποσοστά των συγκεκριμένων καρκίνων ήταν οι αναμενόμενοι σε έναν πληθυσμό με υψηλό βαθμό ανοσοανεπάρκειας. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε αυτές τις μελέτες ήταν παρόμοιος στις ομάδες που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη και στις ομάδες που λάμβαναν συγκριτικούς παράγοντες.

Παρατηρήθηκαν μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 2-4 ως προς την κινάση κρεατίνης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη. Έχουν αναφερθεί μυοπάθεια και ραβδομυόλυση. Να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που είχαν μυοπάθεια ή ραβδομυόλυση στο παρελθόν ή που έχουν οποιαδήποτε ζητήματα προδιάθεσης, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (CART). Η συχνότητά της είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής συνδυασμού (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειπόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα περιστατικά μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Για κάθε μία από τις ακόλουθες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες υπήρξε εμφάνιση ενός τουλάχιστον σοβαρού περιστατικού: έρπης των γεννητικών οργάνων, αναιμία, σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης, κατάθλιψη, ψυχική διαταραχή, απόπειρα αυτοκτονίας, γαστρίτιδα, ηπατίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, τυχαία υπερδοσολογία.

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία, εξάνθημα, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε πιο συχνά με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη και δαρουναβίρη σε σύγκριση με εκείνα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη ή δαρουναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη. Εξάνθημα, το οποίο θεωρήθηκε από τον ερευνητή ως σχετιζόμενο με το φάρμακο, παρουσιάστηκε σε παρόμοια ποσοστά. Τα ποσοστά του εξανθήματος που αποδίδονται στην έκθεση (κάθε αιτιολογίας) ήταν 10,9, 4,2 και 3,8 ανά 100 ασθενείς-έτη, αντιστοίχως, και για το εξάνθημα που σχετίζεται με το φάρμακο ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ασθενείς-έτη αντιστοίχως. Τα εξανθήματα που παρουσιάστηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν ήπια έως μέτρια στη σοβαρότητα και δεν οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β και/ή της ηπατίτιδας C*

Σε κλινικές δοκιμές, υπήρχαν 79 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β, 84 με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας C και 8 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β και C, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με ραλτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες για τον HIV-1. Γενικά το προφίλ ασφαλείας της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β και/ή ηπατίτιδας C ήταν παρόμοιο με αυτό των ασθενών χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β και/ή ηπατίτιδας C, αν και τα ποσοστά μη φυσιολογικών τιμών των AST και ALT ήταν κάπως υψηλότερα στην υποομάδα με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β και /ή της ηπατίτιδας C.

Στις 96 εβδομάδες, στους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία, μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 2 ή υψηλότερου, που αντιπροσωπεύουν έναν βαθμό επιδείνωσης από την αρχική τιμή των AST, ALT ή της ολικής χολερυθρίνης, εμφανίστηκαν στο 29 %, 34 % και 13 % αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη και είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη, σε σύγκριση με το 11 %, 10 % και 9 % όλων των άλλων ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη. Στις 240 εβδομάδες, στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία, μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 2 ή υψηλότερου, που αντιπροσωπεύουν έναν βαθμό επιδείνωσης από την αρχική τιμή των AST, ALT ή της ολικής χολερυθρίνης, εμφανίστηκαν στο 22 %, 44 % και 17 % αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη και είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη, σε σύγκριση με το 13 %, 13 % και 5 % όλων των άλλων ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 18 ετών*

Η ραλτεγκραβίρη έχει μελετηθεί σε 126 παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 18 ετών με λοίμωξη HIV-1, που είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες στη μελέτη IMPAACT P1066 (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Από τους 126 ασθενείς, οι 96 έλαβαν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης.

Σε αυτά τα 96 παιδιά και εφήβους, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με το φάρμακο ανεπιθύμητων ενεργειών μέχρι την Εβδομάδα 48 ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενες με το φάρμακο κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες, δηλ. Βαθμού 3 ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, μη φυσιολογική συμπεριφορά και αϋπνία. Ένας ασθενής παρουσίασε Βαθμού 2, σοβαρό, σχετιζόμενο με το φάρμακο αλλεργικό εξάνθημα.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενες με το φάρμακο μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 4 στην AST και Βαθμού 3 στην ALT, οι οποίες θεωρήθηκαν σοβαρές.

#### *Βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών*

Η ραλτεγκραβίρη έχει επίσης μελετηθεί σε 26, προσβεβλημένα από τον HIV-1, βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες στην IMPAACT P1066 (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Σε αυτά τα 26 βρέφη και νήπια, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με το φάρμακο ανεπιθύμητων ενεργειών έως και την Εβδομάδα 48 ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενο με το φάρμακο σοβαρό αλλεργικό εξάνθημα Βαθμού 3 που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

#### *Νεογνά Εκτεθειμένα στον HIV-1*

Στην IMPAACT P1110 (βλ. παράγραφο 5.2), τα νεογνά προς ένταξη ήταν τουλάχιστον 37 εβδομάδων κύησης και βάρους τουλάχιστον 2 kg. Δεκαέξι (16) νεογνά έλαβαν 2 δόσεις ISENTRESS τις πρώτες 2 εβδομάδες ζωής και 26 νεογνά έλαβαν 6 εβδομάδες ημερήσιας δοσολογίας. Όλα παρακολούθηθηκαν επί 24 εβδομάδες. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με το φάρμακο κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ υπήρξαν τρεις σχετιζόμενες με το φάρμακο εργαστηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες (εκ των οποίων μία ήταν παροδική ουδετεροπενία Βαθμού 4 σε ένα άτομο που λάμβανε αγωγή πρόληψης μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί (PMTCT) με ζιδοβουδίνη και δύο ήταν αυξήσεις της χολερυθρίνης (μία Βαθμού 1 και μία Βαθμού 2) που θεωρήθηκαν μη σοβαρές και μη χρήζουσες ειδικής θεραπείας).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος

αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν είναι διαθέσιμη συγκεκριμένη πληροφόρηση για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ραλτεγκραβίρη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμοσθούν τα βασικά υποστηρικτικά μέτρα, π.χ. αφαίρεση του μη απορροφηθέντος υλικού από τον γαστρεντερικό σωλήνα, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης (συμπεριλαμβανομένης της λήψης ηλεκτροκαρδιογραφήματος) και εφαρμογή υποστηρικτικής θεραπείας εάν απαιτείται. Πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι η ραλτεγκραβίρη διατίθεται για κλινική χρήση ως καλιούχο άλας. Ο βαθμός στον οποίο η ραλτεγκραβίρη είναι διυλίσιμη είναι άγνωστος.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιικά για συστηματική χορήγηση, άλλα αντιικά, Κωδικός ATC: J05AX08.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ραλτεγκραβίρη είναι αναστολέας της ιντεγκράσης η οποία μεταφέρει την αλυσίδα DNA του Ιού Ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV-1). Η ραλτεγκραβίρη αναστέλλει την καταλυτική δράση της ιντεγκράσης, ενός ενζύμου που κωδικοποιείται από τον HIV και απαιτείται για την ιική αντιγραφή. Η αναστολή της ιντεγκράσης προλαμβάνει την ομοιοπολικού δεσμού εισαγωγή ή ενσωμάτωση του γονιδιώματος HIV στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή. Το γονιδίωμα του HIV, το οποίο αποτυγχάνει να ενσωματωθεί, δεν μπορεί να κατευθύνει την παραγωγή νέων λοιμογόνων σωματιδίων του ιού και αναστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την ενσωμάτωση εμποδίζεται η εξάπλωση της λοίμωξης από τον ιό.

#### Αντιική δράση *in vitro*

Η ραλτεγκραβίρη, σε συγκεντρώσεις  $31 \pm 20$  nM, οδήγησε σε 95 % αναστολή ( $IC_{95}$ ) της HIV-1 αντιγραφής (σε σχέση με μια χωρίς αγωγή καλλιέργεια που ήταν μολυσμένη από τον ιό) σε ανθρώπινες καλλιέργειες T-λεμφοκυττάρων μολυσμένες με την κυτταρική σειρά με ενσωματωμένη την παραλλαγή H9ΠΒ του HIV-1. Επιπρόσθετα, η ραλτεγκραβίρη ανέστειλε την αντιγραφή του ιού σε καλλιέργειες ανθρώπινων, ενεργοποιημένων με μιτογόνο, μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος, μολυσμένων με ποικίλα πρωτογενή κλινικά απομονωμένα στελέχη του HIV-1, συμπεριλαμβανομένων απομονωμένων στελεχών από 5 μη-B υπότυπους και απομονωμένων στελεχών ανθεκτικών στους αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και στους αναστολείς πρωτεάσης. Σε μια μέτρηση της λοίμωξης ενός κύκλου, η ραλτεγκραβίρη ανέστειλε τη λοίμωξη από 23 HIV απομονωμένα στελέχη, τα οποία αντιπροσώπευαν 5 μη-B υπότυπους και 5 κυκλοφορούσες ανασυνδυασμένες μορφές με τιμές  $IC_{50}$  κυμαινόμενες από 5 έως 12 nM.

#### Αντοχή

Οι περισσότεροι ιοί που απομονώθηκαν από ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική ανεπάρκεια στη ραλτεγκραβίρη είχαν αντοχή υψηλού βαθμού στη ραλτεγκραβίρη που προέκυψε από την εμφάνιση δύο ή περισσότερων μεταλλάξεων στην ιντεγκράση. Οι περισσότεροι είχαν χαρακτηριστική μετάλλαξη στο αμινοξύ 155 (N155 άλλαξε σε H), στο αμινοξύ 148 (Q148 άλλαξε σε H, K ή R), ή στο αμινοξύ 143 (Y143 άλλαξε σε H, C ή R) μαζί με μία ή περισσότερες επιπρόσθετες μεταλλάξεις της ιντεγκράσης (π.χ., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Αυτές οι χαρακτηριστικές μεταλλάξεις μείωσαν την ιική ευαισθησία στη ραλτεγκραβίρη και η προσθήκη άλλων μεταλλάξεων οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της ευαισθησίας στη ραλτεγκραβίρη. Παράγοντες που μείωσαν την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής συμπεριελάμβαναν χαμηλό αρχικό ιικό φορτίο και χρήση άλλων



ενεργών αντιρετροϊκών παραγόντων. Μεταλλάξεις που προσδίδουν αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, γενικά προσδίδουν επίσης αντοχή στον αναστολέα της μεταφοράς κλώνων ιντεγκράσης elvitegravir. Μεταλλάξεις στο αμινοξύ 143 προσδίδουν μεγαλύτερη αντοχή στη ραλτεγκραβίρη απ'ότι στο elvitegravir και η μετάλλαξη E92Q προσδίδει μεγαλύτερη αντοχή στο elvitegravir απ'ότι στη ραλτεγκραβίρη. Ιοί που υποκρύπτουν μία μετάλλαξη στο αμινοξύ 148, μαζί με μία ή περισσότερες άλλες μεταλλάξεις με αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, μπορεί να έχουν επίσης κλινικά σημαντική αντοχή στο dolutegravir.

### Κλινική εμπειρία

Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της ραλτεγκραβίρης βασίστηκε στις αναλύσεις των δεδομένων 96 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2, Πρωτόκολλα 018 και 019) σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή και στην ανάλυση των δεδομένων από μια 240 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα δοκιμή (STARTMRK, Πρωτόκολλο 021) σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή.

### Αποτελεσματικότητα

#### *Ενήλικες ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία*

Οι BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2 (πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές) αξιολόγησαν την ασφάλεια και αντιρετροϊκή δράση της ραλτεγκραβίρης 400 mg, δύο φορές ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBT) σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, ηλικίας 16 ετών ή άνω, με επιβεβαιωμένη αντοχή σε τουλάχιστον 1 φάρμακο από κάθε μία από τις 3 κατηγορίες (NRTIs, NNRTIs, PIs) αντιρετροϊκής αγωγής. Πριν την τυχαιοποίηση, η OBT επιλέχθηκε από τον ερευνητή σύμφωνα με το ιστορικό προηγούμενης θεραπείας του ασθενούς, καθώς και με βάση τον αρχικό γονοτυπικό και φαινοτυπικό έλεγχο για αντοχή στον ιό.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (φύλο, ηλικία και φυλή) και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως και εικονικό φάρμακο. Είχε προηγηθεί έκθεση των ασθενών σε διάμεση τιμή 12 αντιρετροϊκών για διάμεσο χρονικό διάστημα 10 ετών. Μια διάμεση τιμή 4 APΘ χρησιμοποιήθηκε στην OBT.

#### *Αποτελέσματα από αναλύσεις 48 εβδομάδων και 96 εβδομάδων*

Τα διατηρούμενα αποτελέσματα (Εβδομάδα 48 και Εβδομάδα 96) για τους ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης 400 mg, δύο φορές ημερησίως από τις συγκεντρωτικές μελέτες BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2 εμφανίζονται στον Πίνακα 2.

### **Πίνακας 2**

#### **Έκβαση αποτελεσματικότητας κατά τις Εβδομάδες 48 και 96**

BENCHMRK 1 και 2 Συγκεντρωτικά	48 Εβδομάδες		96 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)
<b>Ποσοστό HIV-RNA &lt; 400 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)

BENCHMRK 1 και 2 Συγκεντρωτικά	48 Εβδομάδες		96 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)
Παράμετρος				
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Βαθμός ευαισθησίας (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 και άνω	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Ποσοστό HIV-RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη‡				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Βαθμός ευαισθησίας (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 και άνω	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 Κυττάρων (95 % CI), κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς†	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη‡				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Βαθμός ευαισθησίας (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 και άνω	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Μη-ολοκληρώσαντες είναι η καταλογιζόμενη ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται ως αποτυχία μετέπειτα. Αναφέρεται το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση και το σχετιζόμενο 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI).

‡ Για την ανάλυση μέσω προγνωστικών παραγόντων, η ιολογική αποτυχία προωθήθηκε για ποσοστό < 400 και 50 αντίγραφα/ml. Για τη μέση μεταβολή κυττάρων CD4, η προώθηση από την αρχική τιμή χρησιμοποιήθηκε για την ιολογική αποτυχία.

§ Ο Βαθμός Γονοτυπικής Ευαισθησίας (GSS) προσδιορίστηκε ως το σύνολο των από στόματος χορηγούμενων ΑΡΘ στη βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBT) κατά την οποία το υκό στέλεχος στον ασθενή έδειξε γονοτυπική ευαισθησία σύμφωνα με τη δοκιμασία ελέγχου γονοτυπικής αντοχής. Η χρήση της ενφουβιτιδης στην OBT σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ενφουβιτιδίδη στο παρελθόν προσμετρήθηκε ως ένα ενεργό φάρμακο στην OBT. Παρομοίως, η χρήση της δαρουναβίρης στην OBT σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει δαρουναβίρη στο παρελθόν προσμετρήθηκε ως ένα ενεργό φάρμακο στην OBT.

Η ραλτεγκραβίρη πέτυχε ιολογική ανταπόκριση (θεωρώντας ότι: Μη Ολοκληρώσαντες=Αποτυχία) με HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml σε 61,7 % των ασθενών κατά την Εβδομάδα 16, σε 62,1 % κατά την Εβδομάδα 48 και σε 57,0 % κατά την Εβδομάδα 96. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν ιολογική επανεμφάνιση μεταξύ των εβδομάδων 16 και 96. Παράγοντες που σχετίζονται με την αποτυχία περιλαμβάνουν μεγάλο αρχικό υκό φορτίο και OBT στην οποία δεν συμπεριελήφθη τουλάχιστον ένας ισχυρός δραστικός παράγοντας.

*Μετάβαση σε ραλτεγκραβίρη*

Κατά τις μελέτες SWITCHMRK 1 & 2 (Πρωτόκολλα 032 & 033) αξιολογήθηκαν οι ασθενείς με HIV

λοιμώξη που λάμβαναν κατασταλτική θεραπεία (HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml· κατά τη διαλογή, σταθερό σχήμα > 3 μήνες) με λοπιναβίρη 200 mg (+) ριτοναβίρη 50 mg, 2 δισκία δύο φορές ημερησίως μαζί με τουλάχιστον 2 νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να συνεχίσουν με λοπιναβίρη (+) ριτοναβίρη 2 δισκία δύο φορές ημερησίως (n=174 και n=178, αντίστοιχα) ή να αντικαταστήσουν τη λοπιναβίρη (+) ριτοναβίρη με ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (n=174 και n=176, αντίστοιχα). Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ιολογικής αποτυχίας δεν αποκλείστηκαν και δεν υπήρχε περιορισμός στον αριθμό των προηγούμενων αντιρετροϊκών θεραπειών.

Αυτές οι μελέτες τερματίστηκαν μετά την πρωταρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 24, επειδή απέτυχαν να καταδείξουν τη μη κατωτερότητα της ραλτεγκραβίρης έναντι της λοπιναβίρης (+) ριτοναβίρης. Και στις δύο μελέτες την Εβδομάδα 24, η καταστολή του HIV RNA σε λιγότερα από 50 αντίγραφα/ml διατηρήθηκε στο 84,4 % στην ομάδα της ραλτεγκραβίρης έναντι 90,6 % στην ομάδα της λοπιναβίρης (+) ριτοναβίρης, (Μη ολοκληρώσαντες = Αποτυχία). Βλέπε παράγραφο 4.4 σχετικά με την ανάγκη χορήγησης της ραλτεγκραβίρης με δύο άλλους δραστικούς παράγοντες.

#### *Ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία*

Στη STARTMRK (πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή) αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αντιρετροϊκή δραστηριότητα της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως έναντι της εφραβιρένζης 600 mg κατά την κατάκλιση, σε συνδυασμό με εμτρισιταβίνη (+) φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με HIV RNA > 5.000 αντίγραφα/ml. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τα επίπεδα διαλογής του HIV RNA ( $\leq 50.000$  αντίγραφα/ml και  $> 50.000$  αντίγραφα/ml) και την κατάσταση όσον αφορά την ηπατίτιδα Β ή C (θετική ή αρνητική).

Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών (φύλο, ηλικία και φυλή) και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ της ομάδας που λάμβανε ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως και της ομάδας που λάμβανε εφραβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση.

#### *Αποτελέσματα αναλύσεων 48 εβδομάδων και 240 εβδομάδων*

Με βάση το πρωταρχικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48 ήταν 241/280 (86,1 %) στην ομάδα που λάμβανε ραλτεγκραβίρη και 230/281 (81,9 %) στην ομάδα που λάμβανε εφραβιρένζη. Η διαφορά των θεραπειών (ραλτεγκραβίρη – εφραβιρένζη) ήταν 4,2 % με ένα σχετιζόμενο 95 % CI (-1,9, 10,3) τεκμηριώνοντας ότι η ραλτεγκραβίρη είναι μη κατώτερη από την εφραβιρένζη (τιμή p για τη μη κατωτερότητα < 0,001). Την Εβδομάδα 240, η διαφορά των θεραπειών (ραλτεγκραβίρη – εφραβιρένζη) ήταν 9,5 % με ένα σχετιζόμενο 95 % CI (1,7, 17,3). Οι εκβάσεις των Εβδομάδων 48 και 240 για τους ασθενείς που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως, από τη STARTMRK, παρατίθενται στον Πίνακα 3.

### Πίνακας 3

#### Έκβαση Αποτελεσματικότητας κατά τις Εβδομάδες 48 και 240

Μελέτη STARTMRK	48 Εβδομάδες		240 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)
<b>Ποσοστό HIV-RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Υπότυπος ιού Κλάδου B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Κλάδου μη-B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 Κυττάρων (95 % CI), κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Υπότυπος ιού Κλάδου B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Κλάδου μη-B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

<sup>†</sup> Μη-ολοκληρώσαντες είναι η καταλογιζόμενη ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται ως αποτυχία μετέπειτα. Αναφέρεται το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση και το σχετιζόμενο 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI).

<sup>‡</sup> Για την ανάλυση μέσω προγνωστικών παραγόντων, η ιολογική αποτυχία προωθήθηκε για ποσοστό < 50 και 400 αντίγραφα/ml. Για τη μέση μεταβολή κυττάρων CD4, η προώθηση από την αρχική τιμή χρησιμοποιήθηκε για την ιολογική αποτυχία.

Σημειώσεις: Η ανάλυση βασίζεται σε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα.  
Ραλτεγκραβίρη και εφαβιρένζη χορηγήθηκαν με εμπρισταβίνη (+) φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 18 ετών

Η IMPRAACT P1066 είναι μια Φάσης I/II ανοιχτή, πολυκεντρική δοκιμή για την αξιολόγηση του φαρμακοκινητικού προφίλ, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αποτελεσματικότητας της ραλτεγκραβίρης σε παιδιά με λοίμωξη HIV. Σε αυτήν τη μελέτη εντάχθηκαν 126 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 18 ετών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση την ηλικία, εντάσσοντας πρώτα εφήβους και κατόπιν διαδοχικά νεαρότερης ηλικίας παιδιά. Οι ασθενείς έλαβαν είτε το δισκίο των 400 mg (ηλικία 6 έως 18 ετών) ή το μασώμενο δισκίο (ηλικία 2 έως λιγότερο από 12 ετών). Η ραλτεγκραβίρη χορηγήθηκε με ένα βελτιστοποιημένο βασικό δοσολογικό σχήμα.

Το στάδιο εύρεσης της δόσης έναρξης περιελάμβανε εντατική φαρμακοκινητική αξιολόγηση. Η επιλογή της δόσης βασίστηκε στην επίτευξη παρόμοιας έκθεσης στη ραλτεγκραβίρη στο πλάσμα και ελάχιστων συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες και στην αποδεκτή βραχυπρόθεσμη ασφάλεια. Μετά την επιλογή της δόσης, επιπλέον ασθενείς εντάχθηκαν στην αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας, ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας. Από τους 126 ασθενείς, οι 96 ασθενείς έλαβαν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.2).

**Πίνακας 4**

**Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας και Έκβαση Αποτελεσματικότητας στις Εβδομάδες 24 και 48 από την IMPAACT P1066 (ηλικία 2 έως 18 ετών)**

Παράμετρος	Τελική δόση πληθυσμού	
	N=96	
<b>Δημογραφικά</b>		
Ηλικία (έτη), διάμεση [εύρος]	13 [2 – 18]	
Φύλο Άρρεν	49 %	
Φυλή		
Καυκάσιοι	34 %	
Μαύροι	59 %	
<b>Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα ( $\log_{10}$ αντίγραφα/ml), μέση τιμή [εύρος]	4,3 [2,7 - 6]	
Αριθμός CD4 κυττάρων (κύτταρα/mm <sup>3</sup> ), διάμεσος [εύρος]	481 [0 – 2361]	
CD4 ποσοστό, διάμεσο [εύρος]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100.000 αντίγραφα/ml	8 %	
CDC HIV κατηγορία B ή C	59 %	
<b>Προηγούμενη Χρήση APΘ ανά Κατηγορία</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
<b>Ανταπόκριση</b>		
Επίτευξη $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNA πτώση από τη βασική τιμή αναφοράς ή <400 αντίγραφα/ml	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 48
	72 %	79 %
Επίτευξη HIV RNA <50 αντίγραφα/ml	54 %	57 %
Μέσος αριθμός CD4 κυττάρων (%) αύξηση από τη βασική τιμή αναφοράς	119 κύτταρα/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 κύτταρα/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

*Βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών*

Στην IMPAACT P1066 εντάχθηκαν επίσης προσβεβλημένα από τον HIV, βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών που είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία είτε ως πρόληψη μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί (PMTCT) και/ή ως συνδυασμό αντιρετροϊκής αγωγής για τη θεραπεία από τη λοίμωξη με HIV. Η ραλτεγκραβίρη χορηγήθηκε με τη μορφή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα ανεξάρτητα από την τροφή σε συνδυασμό με ένα βελτιστοποιημένο βασικό δοσολογικό σχήμα, το οποίο περιελάμβανε λοπιναβίρη μαζί με ριτοναβίρη στα δύο τρίτα των ασθενών.

## Πίνακας 5

Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας και Έκβαση Αποτελεσματικότητας στις Εβδομάδες 24 και 48 από την IMPAACT P1066 (ηλικία 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών)

Παράμετρος	N=26	
<b>Δημογραφικά</b>		
Ηλικία (εβδομάδες), διάμεση [εύρος]	28 [4 -100]	
Φύλο Άρρεν	65 %	
Φυλή		
Καυκάσιοι	8 %	
Μαύροι	85 %	
<b>Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα ( $\log_{10}$ αντίγραφα/ml), μέση τιμή [εύρος]	5,7 [3,1 - 7]	
Αριθμός CD4 κυττάρων (κύτταρα/ $\text{mm}^3$ ), διάμεσος [εύρος]	1.400 [131 -3.648]	
CD4 ποσοστό, διάμεσο [εύρος]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNA >100.000 αντίγραφα/ml	69 %	
CDC HIV κατηγορία B ή C	23 %	
<b>Προηγούμενη Χρήση APΘ ανά Κατηγορία</b>		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
<b>Ανταπόκριση</b>		
Επίτευξη $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNA πτώση από τη βασική τιμή αναφοράς ή <400 αντίγραφα/ml	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 48
	91 %	85 %
Επίτευξη HIV RNA <50 αντίγραφα/ml	43 %	53 %
Μέσος αριθμός CD4 κυττάρων (%) αύξηση από τη βασική τιμή αναφοράς	500 κύτταρα/ $\text{mm}^3$ (7,5 %)	492 κύτταρα/ $\text{mm}^3$ (7,8 %)
<b>Ιολογική αποτυχία</b>		
Μη ανταποκριθείς	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 48
	0	0
Υποτροπιάσας	0	4
Αριθμός ασθενών με διαθέσιμο γονότυπο*	0	2

\*Ένας ασθενής είχε μετάλλαξη στη θέση 155.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Όπως καταδείχθηκε σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις ραλτεγκραβίρης από στόματος σε κατάσταση νηστείας, η ραλτεγκραβίρη απορροφάται ταχέως με  $t_{\max}$  περίπου 3 ώρες μετά τη δόση. Η AUC και  $C_{\max}$  της ραλτεγκραβίρης αυξάνουν αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 mg έως 1.600 mg. Η  $C_{12\text{hr}}$  της ραλτεγκραβίρης αυξάνει αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 έως 800 mg και αυξάνει ελαφρώς λιγότερο αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 mg έως 1.600 mg. Δοσολογική αναλογία δεν έχει τεκμηριωθεί στους ασθενείς.

Σε δοσολογικό σχήμα 2 φορές ημερησίως, η φαρμακοκινητικά σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται ταχέως, περίπου εντός των 2 πρώτων ημερών δοσολογίας. Παρατηρείται χαμηλή έως καθόλου συσσώρευση στην AUC και  $C_{\max}$  και ένδειξη χαμηλής συσσώρευσης στη  $C_{12\text{hr}}$ . Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ραλτεγκραβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ραλτεγκραβίρη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Η ραλτεγκραβίρη χορηγήθηκε χωρίς να σχετίζεται με τη λήψη τροφής στις πιλοτικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε προσβεβλημένους από HIV ασθενείς. Χορήγηση πολλαπλών δόσεων της ραλτεγκραβίρης μετά από γεύμα μέτριο σε λιπαρά δεν επηρέασε την AUC της ραλτεγκραβίρης σε κλινικά σημαντικό βαθμό με μια αύξηση του 13 % σε σχέση με τη νηστεία. Η  $C_{12\text{hr}}$  της ραλτεγκραβίρης ήταν 66 % μεγαλύτερη και η  $C_{\max}$  ήταν 5 % μεγαλύτερη μετά από γεύμα μέτριο σε λιπαρά σε σχέση με τη νηστεία. Η χορήγηση ραλτεγκραβίρης μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αύξησε την AUC και τη  $C_{\max}$  περίπου κατά 2 φορές

και αύξησε τη  $C_{12\text{ hr}}$  κατά 4,1 φορές. Η χορήγηση ραλτεγκραβίρης μετά από γεύμα χαμηλό σε λιπαρά, μείωσε την AUC και τη  $C_{\text{max}}$  κατά 46 % και 52 % αντιστοίχως. Η  $C_{12\text{ hr}}$  ήταν βασικά αμετάβλητη. Η τροφή φαίνεται να αυξάνει τη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα σε σχέση με τη νηστεία.

Γενικά, παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης. Για τη  $C_{12\text{ hr}}$  που παρατηρήθηκε στη BENCHMRK 1 και 2, ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV) ήταν για τη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων = 212 % και ο CV για το ίδιο άτομο = 122 %. Οι αιτίες της μεταβλητότητας μπορεί να περιλαμβάνουν διαφορές στη συγχορήγηση με τροφή και ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων.

### Κατανομή

Η ραλτεγκραβίρη είναι περίπου κατά 83 % συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο για το εύρος των συγκεντρώσεων από 2 έως 10  $\mu\text{M}$ .

Η ραλτεγκραβίρη διαπέρασε εύκολα τον πλακούντα στους αρουραίους, όμως δεν διείσδυσε στον εγκέφαλο σε αξιόλογη έκταση.

Σε δύο μελέτες σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, οι οποίοι έλαβαν 400 mg ραλτεγκραβίρης δύο φορές ημερησίως, η ραλτεγκραβίρη ανιχνεύθηκε εύκολα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Στην πρώτη μελέτη (n=18), η διάμεση συγκέντρωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν 5,8 % (εύρος 1 έως 53,5 %) της αντίστοιχης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Στη δεύτερη μελέτη (n=16), η διάμεση συγκέντρωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν 3 % (εύρος 1 έως 61 %) της αντίστοιχης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Αυτές οι διάμεσες αναλογίες ήταν κατά προσέγγιση 3 έως 6 φορές χαμηλότερες από το ελεύθερο κλάσμα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα.

### Βιομετασχηματισμός και απέκκριση

Ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ραλτεγκραβίρης είναι περίπου 9 ώρες, με μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής της  $\alpha$ -φάσης (~1 ώρα) που αναφέρεται στο μεγαλύτερο μέρος της AUC. Μετά από χορήγηση μιας από στόματος δόσης ραδιοσημασμένης ραλτεγκραβίρης, περίπου 51 και 32 % της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Στα κόπρανα, μόνο η ραλτεγκραβίρη ήταν παρούσα, το μεγαλύτερο ποσό της οποίας πιθανότατα προήλθε από την υδρόλυση του γλυκουρονιδίου της ραλτεγκραβίρης, που εκκρίθηκε στη χολή, όπως παρατηρήθηκε στα προκλινικά είδη. Δύο παράγοντες, ονομαστικά η ραλτεγκραβίρη και το γλυκουρονίδιο της ραλτεγκραβίρης, ανιχνεύθηκαν στα ούρα και αντιστοιχούσαν περίπου στο 9 και 23 % της δόσης, αντίστοιχα. Η κύρια κυκλοφορούσα ουσία ήταν η ραλτεγκραβίρη και αποτελούσε περίπου το 70 % της συνολικής ραδιενέργειας. Η υπόλοιπη ραδιενέργεια στο πλάσμα μετρήθηκε από το γλυκουρονίδιο της ραλτεγκραβίρης. Μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν ισομορφικοί-εκλεκτικοί χημικοί αναστολείς και cDNA-εκφρασμένες UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσες (UGT), έδειξαν ότι το UGT1A1 είναι το κυρίως ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον σχηματισμό του γλυκουρονιδίου της ραλτεγκραβίρης. Συνεπώς, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο κύριος μηχανισμός κάθαρσης της ραλτεγκραβίρης στους ανθρώπους είναι η γλυκουρονιδίωση μέσω του UGT1A1.

### UGT1A1 Πολυμορφισμός

Σε μια σύγκριση 30 ατόμων με \*28/\*28 γονότυπο με 27 άτομα με γονότυπο φυσικού τύπου, η μέση γεωμετρική αναλογία (90 % CI) της AUC ήταν 1,41 (0,96, 2,09) και η μέση γεωμετρική αναλογία της  $C_{12\text{ hr}}$  ήταν 1,91 (1,43, 2,55). Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν θεωρείται αναγκαία σε άτομα με μειωμένη UGT1A1 δραστηριότητα λόγω γενετικού πολυμορφισμού.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση μια μελέτη σύγκρισης των φαρμακοτεχνικών μορφών σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, το μασώμενο δισκίο και τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα έχουν υψηλότερη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα συγκριτικά με το δισκίο των 400 mg. Σε αυτήν τη μελέτη, η χορήγηση του μασώμενου δισκίου με γεύμα υψηλό σε λιπαρά οδήγησε σε μια μέση μείωση 6 % στην AUC, 62 % μείωση στη  $C_{\text{max}}$  και 188 % αύξηση στη  $C_{12\text{ hr}}$  σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

Χορήγηση του μασώμενου δισκίου με γεύμα υψηλό σε λιπαρά δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης σε κλινικά σημαντικό βαθμό και το μασώμενο δισκίο μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από την τροφή. Η επίδραση της τροφής στη φαρμακοτεχνική μορφή των κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα δεν μελετήθηκε.

Ο πίνακας 6 παρουσιάζει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους στο δισκίο των 400 mg, στο μασώμενο δισκίο και στα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα ανά σωματικό βάρος.

**Πίνακας 6**  
**Φαρμακοκινητικές Παράμετροι Ραλτεγκραβίρης IMPAACT P1066 Μετά τη Χορήγηση των Δόσεων στην Παράγραφο 4.2 (εξαιρουμένων των νεογνών)**

Σωματικό Βάρος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Δόση	N*	Γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) <sup>†</sup> AUC <sub>0-12hr</sub> (μM•hr)	Γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) <sup>†</sup> C <sub>12hr</sub> (nM)
≥ 25 kg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	400 mg δύο φορές ημερησίως	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Μασώμενο δισκίο	Δοσολογία με βάση το βάρος, βλέπε τους πίνακες δόσεων για το μασώμενο δισκίο	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 έως λιγότερο από 25 kg	Μασώμενο δισκίο	Δοσολογία με βάση το βάρος, βλέπε τους πίνακες δόσεων για το μασώμενο δισκίο	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 έως λιγότερο από 20 kg	Πόσιμο εναιώρημα	Δοσολογία με βάση το βάρος, βλέπε τον πίνακα δόσεων για τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Αριθμός ασθενών με εντατικά φαρμακοκινητικά (ΦΚ) αποτελέσματα στην τελική συνιστώμενη δόση.  
<sup>†</sup>Γεωμετρικός συντελεστής μεταβλητότητας.

#### Ηλικιωμένοι

Δεν περιγράφηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης σε υγιή άτομα και ασθενείς με λοίμωξη HIV-1, στο εύρος που μελετήθηκε (19 έως 84 ετών, με λίγα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών).

#### Φύλο, φυλή και ΔΜΣ

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές εξαιτίας του φύλου, της φυλής ή του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) σε ενήλικες.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση του αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος αντιστοιχεί σε μια πολύ μικρή οδό αποβολής. Σε ενήλικες δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και υγιών ατόμων (βλ. παράγραφο 4.2). Επειδή δεν είναι γνωστός ο βαθμός διύλισης της ραλτεγκραβίρης, η χορήγηση δόσης πριν τη συνεδρία αιμοδιύλισης θα πρέπει να αποφεύγεται.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η ραλτεγκραβίρη απομακρύνεται πρωταρχικά με γλυκουρονιδίωση στο ήπαρ. Σε ενήλικες δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ασθενών με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και υγιών ατόμων. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).



### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχουν διεξαχθεί μη-κλινικές τοξικολογικές μελέτες συμπεριλαμβανομένων των συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας σε νεαρή ηλικία με ραλτεγκραβίρη σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και κουνέλια. Οι επιδράσεις των επιπέδων έκθεσης, αρκετά μεγαλύτερων από τα κλινικά επίπεδα έκθεσης, δεν υποδεικνύουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

#### Μεταλλαξιogenese

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις μεταλλαξιogenese ή γονοτοξικότητας σε δοκιμασίες *in vitro* μικροβιακής μεταλλαξιogenese (Ames), *in vitro* αναλύσεις διάσπασης του DNA με αλκαλική έκπλυση και *in vitro* και *in vivo* μελέτες χρωμοσωμικών εκτροπών.

#### Καρκινογένεση

Μια μελέτη καρκινογένεσης με ραλτεγκραβίρη σε ποντικούς δεν έδειξε οποιαδήποτε πιθανότητα καρκινογένεσης. Στα μέγιστα επίπεδα δοσολογίας, 400 mg/kg/ημερησίως στα θηλυκά και 250 mg/kg/ημερησίως στα αρσενικά, η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με αυτή της κλινικής δοσολογίας των 400 mg δύο φορές ημερησίως. Σε αρουραίους, ταυτοποιήθηκαν όγκοι (καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα) της μύτης/του ρινοφάρυγγα με 300 και 600 mg/kg/ημερησίως σε θηλυκούς και 300 mg/kg/ημερησίως σε αρσενικούς. Αυτή η νεοπλασία μπορεί να προκαλείται από την τοπική εναπόθεση και/ή εισρόφιση του φαρμάκου στον βλεννογόνο της μύτης/ του ρινοφάρυγγα κατά τη διάρκεια χορήγησης σίτισης από το στόμα και επακόλουθου χρόνιου ερεθισμού και φλεγμονής. Είναι πιθανόν να είναι περιορισμένης σημασίας για την προοριζόμενη κλινική χρήση. Στα επίπεδα NOAEL, η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με αυτή της κλινικής δόσης των 400 mg δύο φορές ημερησίως. Οι πρότυπες μελέτες γονοτοξικότητας για την αξιολόγηση της μεταλλαξιogenese και της κλαστογένεσης ήταν αρνητικές.

#### Αναπτυξιακή τοξικότητα

Η ραλτεγκραβίρη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια. Παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση της επίπτωσης υπεράριθμων πλευρών, μια διαφοροποίηση στην κανονική αναπτυξιακή διαδικασία, σε έμβρυα αρουραίων μητέρων οι οποίες εκτέθηκαν στη ραλτεγκραβίρη σε έκθεση περίπου 4,4 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (RHD) με βάση την AUC<sub>0-24 hr</sub>. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη σε έκθεση 3,4 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στη RHD. Παρόμοια ευρήματα δεν παρατηρήθηκαν σε κουνέλια.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Περιεχόμενο δισκίου

- Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
- Μονοϋδρική λακτόζη
- Άνυδρο όξινο φωσφορικό ασβέστιο
- Υπρομελλόζη 2208
- Πολοξαμερή 407
- Στεατυλοφουμαρικό νάτριο
- Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

- Πολυβινυλαλκοόλη
- Διοξείδιο του τιτανίου
- Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
- Τάλκης
- Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου
- Μαύρο οξείδιο του σιδήρου

#### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

#### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (HDPE) με πάμα πολυπροπυλενίου ασφαλές για παιδιά. Διατίθενται δύο μεγέθη συσκευασίας: 1 φιάλη με 60 δισκία και μία πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 180 (3 φιάλες των 60) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Δεκεμβρίου 2007  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Μαΐου 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ISENTRESS 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg ραλτεγκραβίρη (ως καλιούχος).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο των 600 mg περιέχει 5,72 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινο, οβάλ σχήματος, διαστάσεων 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, με το εταιρικό λογότυπο MSD και το «242» στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ISENTRESS 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 5.1 και 5.2).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνει από έναν γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV.

#### Δοσολογία

Το ISENTRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες δραστικές αντιρετροϊκές θεραπείες (ΑΡΘ) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### *Ενήλικες και παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg), η συνιστώμενη δόση είναι 1.200 mg (δύο δισκία των 600 mg) άπαξ ημερησίως για ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία ή για ασθενείς που είναι ιολογικά κατασταλαμένοι σε ένα αρχικό δοσολογικό σχήμα ISENTRESS 400 mg δύο φορές ημερησίως.

Επιπρόσθετες διαθέσιμες μορφές και περιεκτικότητες

Το ISENTRESS είναι επίσης διαθέσιμο ως δισκίο των 400 mg για χρήση δύο φορές ημερησίως σε ενήλικες ή παιδιά και εφήβους τουλάχιστον 25 kg με λοίμωξη HIV. Το δισκίο των 400 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για χορήγηση του δοσολογικού σχήματος των 1,200 mg άπαξ ημερησίως (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των 400 mg).

Το ISENTRESS είναι επίσης διαθέσιμο σε μορφή μασώμενου δισκίου και σε μορφή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα. Ανατρέξτε στις ΠΧΠ του μασώμενου δισκίου και των κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης σε πρόωρα (<37 εβδομάδες κύησης) και χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση (<2.000 g) νεογνά δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε αυτόν τον πληθυσμό και δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις.

Η μέγιστη δόση του μασώμενου δισκίου είναι 300 mg δύο φορές ημερησίως. Λόγω του ότι οι φαρμακοτεχνικές μορφές έχουν διαφορετικά φαρμακοκινητικά προφίλ, δεν θα πρέπει να υποκαθίστανται ούτε τα μασώμενα δισκία ούτε και τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα με το δισκίο των 400 mg ή των 600 mg (βλ. παράγραφο 5.2). Τα μασώμενα δισκία και τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα δεν έχουν μελετηθεί σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 18 ετών) ή σε ενήλικες που έχουν προσβληθεί από τη λοίμωξη HIV.

#### *Ηλικιωμένοι*

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της ραλτεγκραβίρης στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, το ISENTRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Επομένως, το ISENTRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Η μορφή του ISENTRESS 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα δισκία ISENTRESS 600 mg μπορούν να χορηγηθούν με ή χωρίς τροφή ως άπαξ ημερησίως δόση των 1.200 mg.

Τα δισκία δεν θα πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να τεμαχίζονται λόγω αναμενόμενων αλλαγών στο φαρμακοκινητικό προφίλ.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Γενικά

Θα πρέπει να δίδονται οδηγίες στους ασθενείς ότι η παρούσα αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον ιό HIV και δεν έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει τη μετάδοση του HIV σε άλλους μέσω επαφής με το αίμα. Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η ραλτεγκραβίρη έχει σχετικά χαμηλό γενετικό φραγμό στην ανοχή. Γι' αυτό, εάν είναι δυνατόν, η ραλτεγκραβίρη θα πρέπει να χορηγείται με δύο άλλες δραστικές APΘ για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα ιολογικής ανεπάρκειας και η ανάπτυξη ανοχής (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία, τα δεδομένα της κλινικής μελέτης σχετικά με τη χρήση της ραλτεγκραβίρης είναι περιορισμένα ως προς τη χρήση σε συνδυασμό με δύο νουκλεοτιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) (εμτρισιταβίνη και φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης).

### Κατάθλιψη

Έχει αναφερθεί κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένων αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Επομένως, η ραλτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά την αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν υπάρχει απόδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν προσωρινή ή πλήρης διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Οστεονέκρωση

Αν και υπολογίζεται ότι η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κορτικοστεροειδών, κατανάλωσης αλκοόλ, σοβαρής ανοσοκαταστολής, υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού. Στους ασθενείς πρέπει να υποδεικνύεται να αναζητούν ιατρική συμβουλή, εάν παρουσιάσουν πόνο της άρθρωσης, δυσκαμψία της άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

### Σύνδρομο ανοσολογικής επανενεργοποίησης

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά τον χρόνο έναρξης της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού (CART), μπορεί να εκδηλωθεί μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειπόμενα ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Συνήθως, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή εστιακές μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις και η πνευμονία προκαλούμενη από *Pneumocystis jiroveci* (παλαιότερα γνωστή ως *Pneumocystis carinii*). Οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής θα πρέπει να εκτιμώνται και να χορηγείται θεραπεία όταν είναι απαραίτητο.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

### Αταζαναβίρη

Η συγχορήγηση ραλτεγκραβίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως με αταζαναβίρη είχε ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Επομένως, η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

### Τιπρανabίρη/ριτοναbίρη

Η συγχορήγηση ραλτεγκραbίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως με τιπρανabίρη/ριτοναbίρη θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα ελάχιστα επίπεδα της ραλτεγκραbίρης στο πλάσμα. Επομένως, η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

### Αντιόξινα

Η συγχορήγηση ραλτεγκραbίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως με αντιόξινα που περιέχουν ανθρακικό ασβέστιο και αργίλιο/μαγνήσιο είχε ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα της ραλτεγκραbίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της ραλτεγκραbίρης με αντιόξινα αργίλιου και/ή μαγνησίου δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

### Ισχυροί επαγωγείς σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα

Οι ισχυροί επαγωγείς σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα (π.χ. ριφαμπικίνη) δεν έχουν μελετηθεί με ραλτεγκραbίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως, αλλά θα μπορούσαν να έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένα ελάχιστα επίπεδα της ραλτεγκραbίρης στο πλάσμα. Επομένως, η συγχορήγηση με ραλτεγκραbίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως δεν συνιστάται.

### Μυοπάθεια και ραβδομύωση

Έχει αναφερθεί μυοπάθεια και ραβδομύωση. Εφιστάται προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς που είχαν μυοπάθεια ή ραβδομύωση στο παρελθόν ή έχουν οποιαδήποτε ζητήματα που προδιαθέτουν, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

### Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές, δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καθώς και μοιραίες δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ραλτεγκραbίρη, στις περισσότερες περιπτώσεις ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με αυτές τις αντιδράσεις. Αυτές περιλαμβάνουν περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν επίσης αναφερθεί και χαρακτηρίζονται από εξάνθημα, ιδιοσυγκρασιακά ευρήματα και μερικές φορές δυσλειτουργία οργάνων περιλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας. Διακόψτε τη ραλτεγκραbίρη και άλλους ύποπτους παράγοντες αμέσως μόλις παρουσιαστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας (που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από πυρετό, γενικό αίσθημα κακουχίας, κόπωση, πόνους στους μύες ή στις αρθρώσεις, φλύκταινες, στοματικές αλλοιώσεις, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, αγγειοοίδημα). Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της κλινικής κατάστασης περιλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών και έναρξη της κατάλληλης θεραπείας. Καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας της ραλτεγκραbίρης ή άλλων ύποπτων παραγόντων μετά την εμφάνιση του σοβαρού εξανθήματος μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αντίδραση.

### Εξάνθημα

Παρουσιάστηκε εξάνθημα πολύ συχνότερα σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει θεραπεία με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραbίρη και δαρουναbίρη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν ραλτεγκραbίρη χωρίς δαρουναbίρη ή δαρουναbίρη χωρίς ραλτεγκραbίρη (βλ. παράγραφο 4.8).

### Λακτόζη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ISENTRESS περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

*In vitro*, η ραλτεγκραβίρη είναι ένας ασθενής αναστολέας του μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT) 1 (IC<sub>50</sub> στα 109 μM) και OAT3 (IC<sub>50</sub> στα 18,8 μM) και ενώ δεν αναμένεται κάποια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση, συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ραλτεγκραβίρης 1,200 mg άπαξ ημερησίως με ευαίσθητα υποστρώματα OAT1 ή/και OAT3.

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη δεν είναι υπόστρωμα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP), δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A, δεν αναστέλλει τις UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσες (UGTs) 1A1 και 2B7, δεν επάγει το CYP3A4 και δεν είναι αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), της πρωτεΐνης αντίστασης στο καρκίνο του μαστού (BCRP), των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1, OATP1B3, των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT)1 και OCT2, ή των πρωτεϊνών εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE)1 και MATE2-K. Βάσει αυτών των δεδομένων, η ραλτεγκραβίρη δεν αναμένεται να έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή των μεταφορέων.

Βάσει των *in vitro* και *in vivo* μελετών, η ραλτεγκραβίρη απομακρύνεται κυρίως μεταβολιζόμενη δια της οδού γλυκουρονιδίωσης μέσω του UGT1A1.

Παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης τόσο ανάμεσα σε διαφορετικούς ασθενείς όσο και για κάθε έναν συγκεκριμένο ασθενή.

##### Επίδραση της ραλτεγκραβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων που πραγματοποιήθηκαν με χρήση ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως, η ραλτεγκραβίρη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ετραβιρίνης, του παρανίτιν, της φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης, των ορμονικών αντισυλληπτικών, της μεθαδόνης, της μιδαζολάμης ή της μοσεπρεβίρης. Τα ευρήματα αυτά μπορούν να επεκταθούν και στη ραλτεγκραβίρη 1,200 mg άπαξ ημερησίως και δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για αυτούς τους παράγοντες.

Σε ορισμένες μελέτες, η συγχορήγηση δισκίων ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως με δαρουναβίρη είχε ως αποτέλεσμα μια μέτρια αλλά κλινικά μη σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. Με βάση το μέγεθος της επίδρασης που παρατηρήθηκε με τα δισκία ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως, αναμένεται ότι η επίδραση της ραλτεγκραβίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα είναι πιθανό να μην είναι κλινικά σημαντική.

##### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης

###### *Ισχυροί επαγωγείς σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα*

Η επίπτωση των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι ισχυροί επαγωγείς του UGT1A1, όπως η ριφαμπικίνη, στη ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως είναι άγνωστη, αλλά η συγχορήγηση είναι πιθανό να μειώσει τα ελάχιστα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης με βάση τη μείωση των ελάχιστων συγκεντρώσεων που παρατηρείται με τη ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως. Επομένως, η συγχορήγηση με ραλτεγκραβίρη 1,200 mg άπαξ ημερησίως δεν συνιστάται. Η επίπτωση άλλων ισχυρών επαγωγέων σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα, όπως η φαινυτοΐνη και η φαινοβαρβιτάλη, στο UGT1A1 είναι άγνωστη. Επομένως, η συγχορήγηση με ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως δεν συνιστάται. Σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων, η εφαιβιρένζη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Επομένως, άλλοι λιγότερο ισχυροί επαγωγείς (π.χ. εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, ετραβιρίνη, ριφαμπουτίνη, γλυκοκορτικοειδή, υπερικό (St. John's wort), πιογλιταζόνη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν με τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης.



### *Αναστολείς του UGT1A1*

Η συγχορήγηση της αταζαναβίρης με ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως αύξησε σημαντικά τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Επομένως, η συγχορήγηση ραλτεγκραβίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και αταζαναβίρης δεν συνιστάται.

### *Αντιόξινα*

Η συγχορήγηση ραλτεγκραβίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως με αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο/μαγνήσιο και ανθρακικό ασβέστιο είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικές μειώσεις των ελάχιστων επιπέδων ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Με βάση αυτά τα ευρήματα, η συγχορήγηση αντιόξινων που περιέχουν αργίλιο/μαγνήσιο και ανθρακικό ασβέστιο με ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως δεν συνιστάται.

### *Παράγοντες που αυξάνουν το γαστρικό pH*

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση από την ONCEMRK (Πρωτόκολλο 292) έδειξε ότι η συγχορήγηση ραλτεγκραβίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) ή ανταγωνιστές H<sub>2</sub> δεν είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης. Ελήφθησαν συγκρίσιμα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας υπό την απουσία ή παρουσία αυτών των παραγόντων που μεταβάλλουν το γαστρικό pH. Με βάση αυτά τα δεδομένα, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και οι ανταγωνιστές H<sub>2</sub> μπορούν να συγχορηγηθούν με ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως.

### *Πρόσθετες πληροφορίες*

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων της ριτοναβίρης, της τιπραναβίρης/ριτοναβίρης, της μοσοεπρεβίρης ή της ετραβιρίνης με τη ραλτεγκραβίρη 1.200 mg (2 x 600 mg) άπαξ ημερησίως. Παρ' όλο που τα μεγέθη μεταβολής της έκθεσης στη ραλτεγκραβίρη από ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως με ριτοναβίρη, μοσοεπρεβίρη ή ετραβιρίνη ήταν μικρά, η επίπτωση από τιπραναβίρη/ριτοναβίρη ήταν μεγαλύτερη (GMR C<sub>ελάχιστη</sub>=0,45, GMR AUC=0,76). Η συγχορήγηση ραλτεγκραβίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και τιπραναβίρης/ριτοναβίρης δεν συνιστάται.

Προηγούμενες μελέτες με ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως έδειξαν ότι η συγχορήγηση φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης (ενός συστατικού της εμτρισιταβίνης/φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης) αύξησε την έκθεση στη ραλτεγκραβίρη. Η εμτρισιταβίνη/φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ταυτοποιήθηκε ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της ραλτεγκραβίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως κατά 12 %. Ωστόσο, η επίπτωσή της δεν είναι κλινικά σημαντική. Επομένως, η συγχορήγηση εμτρισιταβίνης/φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης και ραλτεγκραβίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως επιτρέπεται.

Όλες οι μελέτες αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν σε ενήλικες.

Περιληπτικές μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν με ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως και ένας περιορισμένος αριθμός μελετών φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν για τη ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως.

Ο Πίνακας 1 απεικονίζει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα μελετών αλληλεπίδρασης μαζί με συστάσεις για συγχορήγηση.

**Πίνακας 1**  
**Φαρμακοκινητικά Δεδομένα Αλληλεπίδρασης**

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση
<b>ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ</b>		
<i>Αναστολείς Πρωτεασών (PI)</i>		
<b>αταζαναβίρη /ριτοναβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 41 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 77 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (UGT1A1 αναστολή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως).
<b>αταζαναβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 67 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 26 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 16 %  (UGT1A1 αναστολή)	Η συγχορήγηση ραλτεγκραβίρης (1.200 mg άπαξ ημερησίως) δεν συνιστάται.
<b>τιπραναβίρη /ριτοναβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 24 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 55 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως).
	Προεκβολή από τη μελέτη με 400 mg δύο φορές ημερησίως	Η συγχορήγηση ραλτεγκραβίρης (1.200 mg άπαξ ημερησίως) δεν συνιστάται.
<i>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)</i>		
<b>εφαβιρένζη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 36 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 21 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως).
<b>εφαβιρένζη</b> (ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 14 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 6 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 9 %  (UGT1A1 επαγωγή)	
<b>ετραβιρίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 10 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 34 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (UGT1A1 επαγωγή)  ετραβιρίνη AUC ↑ 10 % ετραβιρίνη C <sub>12hr</sub> ↑ 17 % ετραβιρίνη C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως) ή της ετραβιρίνης.
<i>Νουκλεοσιδικοί/τιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης</i>		
<b>φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 49 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 3 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)  τενοφοβίρη AUC ↓ 10 % τενοφοβίρη C <sub>24hr</sub> ↓ 13 % τενοφοβίρη C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως)

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία</b>	<b>Αλληλεπίδραση</b> (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	<b>Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση</b>
<b>εμτρισιταβίνη και φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης</b> (ραλτεγκραβίρη 1.200 mg (2 x 600 mg) Άπαξ Ημερησίως)	Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι η επίδραση της εμτρισιταβίνης/φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης ήταν ελάχιστη (12 % αύξηση της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας) και δεν ήταν στατιστικά ή κλινικά σημαντική.  (Μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)	και 1.200 mg άπαξ ημερησίως) ή της φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης.
<i>Αναστολείς CCR5</i>		
<b>maraviroc</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 37 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 28 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)  maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12hr</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως) ή του maraviroc.
<b>ΑΝΤΙΗΚΑ HCV</b>		
<i>NS3/4A αναστολείς πρωτεασών (PI)</i>		
<b>μποσεπρεβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 4 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 25 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως) ή της μποσεπρεβίρης.
<b>ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ</b>		
<i>Αντιμυκοβακτηριακά</i>		
<b>ριφαμπικίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 40 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 61 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (UGT1A1 επαγωγή)	Η ριφαμπικίνη μειώνει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο του διπλασιασμού της δόσης της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως).
	Προεκβολή από τη μελέτη με 400 mg δύο φορές ημερησίως	Η συγχορήγηση ραλτεγκραβίρης (1.200 mg άπαξ ημερησίως) δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση
<b>ΥΠΙΝΩΤΙΚΑ</b>		
<b>μιδαζολάμη</b> <b>(ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)</b>	μιδαζολάμη AUC ↓ 8 % μιδαζολάμη C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως) ή της μιδαζολάμης.  Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη δεν είναι επαγωγέας ή αναστολέας του CYP3A4, και γι' αυτό η ραλτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4.
<b>ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ ΚΑΤΙΟΝΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ</b>		
<b>αντιόξινο αργιλίου υδροξειδίου και μαγνησίου υδροξειδίου</b> <b>(ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)</b>	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 49 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 63 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 ώρες πριν τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 51 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 56 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 ώρες μετά τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 30 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 57 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 ώρες πριν τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 13 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 50 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 ώρες μετά τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 11 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 49 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (χηλίωση των κατιόντων των μετάλλων)	Τα αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και μαγνήσιο μειώνουν τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως) με αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο δεν συνιστάται.
<b>αντιόξινο αργιλίου υδροξειδίου/μαγνησίου υδροξειδίου</b> <b>(ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ χορήγηση)</b>	<u>12 ώρες μετά τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 14 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 58 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 14 %  (χηλίωση των ιόντων των μετάλλων)	

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία</b>	<b>Αλληλεπίδραση</b> (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	<b>Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση</b>
<b>αντιόξινο ασβεστίου ανθρακικό</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 55 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 32 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (χηλίωση των κατιόντων των μετάλλων)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως).
<b>αντιόξινο ασβεστίου ανθρακικό</b> (ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 72 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 48 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 74 %  <u>12 ώρες μετά τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 10 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 57 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 2 %  (χηλίωση των ιόντων των μετάλλων)	Η συγχορήγηση ραλτεγκραβίρης (1.200 mg άπαξ ημερησίως) δεν συνιστάται.
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ Η2 ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</b>		
<b>ομεπραζόλη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 37 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 24 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (αυξημένη διαλυτότητα)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως).
<b>φαμοτιδίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 44 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 6 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (αυξημένη διαλυτότητα)	
<b>παράγοντες που αυξάνουν το γαστρικό pH:</b> αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη), αποκλειστές Η2 (π.χ. φαμοτιδίνη, ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη)  (ραλτεγκραβίρη 1.200 mg)	Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι η επίδραση των παραγόντων που αυξάνουν το γαστρικό pH στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης ήταν ελάχιστη (8,8 % μείωση της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας) και δεν ήταν στατιστικά ή κλινικά σημαντική.  (Αυξημένη διαλυτότητα φαρμάκου)	
<b>ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
<b>Αιθινυλοιστραδιόλη</b> <b>Νορελγεστρομίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	Αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 2 % Αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>max</sub> ↑ 6 % Νορελγεστρομίνη AUC ↑ 14 % Νορελγεστρομίνη C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως) ή των ορμονικών αντισυλληπτικών (με βάση τα οιστρογόνα και/ή την προγεστερόνη).

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>		
<b>μεθαδόνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	μεθαδόνη AUC ↔ μεθαδόνη C <sub>max</sub> ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης (400 mg δύο φορές ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως) ή της μεθαδόνης.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της ραλτεγκραβίρης 1,200 mg άπαξ ημερησίως σε έγκυες γυναίκες. Ένας περιορισμένος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (μεταξύ 300-1.000 εκβάσεις εγκυμοσύνης από την έκθεση του πρώτου τριμήνου) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη δυσμορφίας ή τοξικότητας στο έμβryo/νεογνό από τη χρήση ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως. Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η ραλτεγκραβίρη 1.200 mg δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

##### *Μητρών Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή Θεραπεία*

Για την παρακολούθηση των τελικών επιδράσεων σε μητέρα και έμβryo ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε ακουσίως ραλτεγκραβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης, έχει δημιουργηθεί ένα Μητρώο Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή Θεραπεία. Συνστήνεται στους ιατρούς να καταγράφουν τις ασθενείς σε αυτό το μητρώο.

Ως γενικός κανόνας στην απόφαση της χρήσης αντιρετροϊκών παραγόντων στη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια στη μείωση του κινδύνου της κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογέννητο, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο δεδομένα από τα πειραματόζωα όσο και από την κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες, ώστε να χαρακτηριστεί η ασφάλεια για το έμβryo.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ραλτεγκραβίρη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν καταδείξει απέκκριση της ραλτεγκραβίρης/των μεταβολιτών στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η ραλτεγκραβίρη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ως γενικός κανόνας, συνιστάται οι μητέρες με λοίμωξη από τον ιό HIV να μη θηλάζουν τα μωρά τους, ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

##### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε δόσεις έως 600 mg/kg/ημέρα, οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα 3 φορές μεγαλύτερη έκθεση από την έκθεση με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Έχει αναφερθεί ζάλη σε ορισμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη.

Η ζάλη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα ορισμένων ασθενών να οδηγούν και να χειρίζονται μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4.8).

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκε ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως, σε συνδυασμό με σταθερά ή βελτιστοποιημένα βασικά θεραπευτικά σχήματα, σε ενήλικες που δεν είχαν λάβει (N=547) και που είχαν λάβει (N=462) προηγούμενη αγωγή, επί έως 96 εβδομάδες. Επιπλέον 531 ενήλικες που δεν είχαν λάβει αγωγή, έχουν λάβει ραλτεγκραβίρη 1.200 mg μία φορά ημερησίως με εμτρισταβίνη και φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης επί έως 96 εβδομάδες. Βλ. παράγραφο 5.1.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν κεφαλαλγία, ναυτία και κοιλιακό άλγος. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης και το εξάνθημα. Τα ποσοστά διακοπής της ραλτεγκραβίρης, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ήταν 5% ή μικρότερα σε κλινικές δοκιμές.

Η ραβδομύλωση ήταν μια όχι συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως.

### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενες αιτιολογικά με τη ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία [ΑΡΘ]), καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες που τεκμηριώθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, καταγράφονται παρακάτω ανά Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) και μη γνωστές (που δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	έρπης των γεννητικών οργάνων, θυλακίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απλός έρπης, λοίμωξη από ερπητοϊό, έρπης ζωστήρας, γρίπη, απόστημα του λεμφαδένα, μολυσματική τέρμινθος, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	θήλωμα του δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	αναιμία, σιδηροπενική αναιμία, άλγος λεμφαδένα, λεμφαδενοπάθεια, ουδετεροπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης, υπερευαισθησία στο φάρμακο, υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές Όχι συχνές	μειωμένη όρεξη καχεξία, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερφαγία, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία, διαταραχή του σωματικού λίπους

<b>Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)</b>
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές  Όχι συχνές	μη φυσιολογικά όνειρα, αϋπνία, εφιάλτης, μη φυσιολογική συμπεριφορά, κατάθλιψη  ψυχική διαταραχή, απόπειρα αυτοκτονίας, άγχος, συγκυτική κατάσταση, καταθλιπτική διάθεση, μείζων κατάθλιψη, αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου, μεταβολή της διάθεσης, κρίση πανικού, διαταραχές ύπνου, αυτοκτονικός ιδεασμός, αυτοκτονική συμπεριφορά (ιδιαίτερα σε ασθενείς με προ-υπάρχον ιστορικό ψυχιατρικής νόσου)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές  Όχι συχνές	ζάλη, κεφαλαλγία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα  αμνησία, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοητική διαταραχή, διαταραχή της προσοχής, ζάλη θέσης, δυσγευσία, υπερβολικός ύπνος, υπαισθησία, λήθαργος, διαταραχή της μνήμης, ημικρανία, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, υπνηλία, κεφαλαλγία από τάση, τρόμος, κακής ποιότητας ύπνος
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	διαταραχή της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές  Όχι συχνές	ίλιγγος  εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακές έκτακτες συστολές
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	έξαψη, υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	δυσφωνία, επίσταξη, ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές  Όχι συχνές	διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, διάρροια, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος, δυσπεψία  γαστρίτιδα, κοιλιακή δυσφορία, άλγος της άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή ευαισθησία, ορθοπρωκτική δυσφορία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, επιγαστρική δυσφορία, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, ερυγή, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, ουλίτιδα, γλωσσίτιδα, οδυνοφαγία, οξεία παγκρεατίτιδα, πεπτικό έλκος, αιμορραγία πρωκτού
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα αλκοολική, ηπατική ανεπάρκεια



<b>Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)</b>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές  Όχι συχνές	εξάνθημα  ακμή, αλωπεκία, δερματίτιδα τύπου ακμής ξηροδερμία, ερύθημα, απίσχναση προσώπου, υπερεφίδρωση, λιποατροφία, επίκτητη λιποδυστροφία, λιπούπερτροφία, νυκτερινοί ιδρώτες, κνήφη, κνησμός, γενικευμένος κνησμός, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα κνησμών, βλάβη δέρματος, κνίδωση, ξηροδερμία, σύνδρομο Stevens Johnson, σχετιζόμενο με φάρμακο εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	αρθραλγία, αρθρίτιδα, οσφυαλγία, λαγόνιο άλγος, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία, αυχενάλγία, οστεοπενία, πόνος των άκρων, τενοντίτιδα, ραβδομύλωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα, νεφρολιθίαση, νυκτουρία, κύστη νεφρού, νεφρική δυσλειτουργία, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές  Όχι συχνές	εξασθένιση, κόπωση, πυρεξία  θωρακική δυσφορία, ρίγη, οίδημα προσώπου, λιπώδης ιστός αυξημένος, αίσθημα εκνευρισμού, αίσθημα κακουχίας, υπογνάθια μάζα, οίδημα περιφερικό, άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές  Όχι συχνές	αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, άτυπα λεμφοκύτταρα, αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση, αυξημένα τριγλυκερίδια του αίματος, αυξημένη λιπάση, αυξημένη παγκρεατική αμυλάση στο αίμα  μειωμένος απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, μειωμένη λευκωματίνη του αίματος, αυξημένη αμυλάση του αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος, αυξημένη φωσφοκινάση κρεατίνης, αυξημένη γλυκόζη αίματος νηστείας, παρουσία γλυκόζης στα ούρα, αυξημένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, αυξημένη διεθνής ομαλοποιημένη σχέση, αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, παρουσία ερυθροκυττάρων στα ούρα, αυξημένη περίμετρος μέσης, αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	τυχαία υπερδοσολογία

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε μελέτες ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως, αναφέρθηκαν καρκίνοι σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία και οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Οι τύποι και τα ποσοστά των συγκεκριμένων καρκίνων ήταν οι αναμενόμενοι σε έναν πληθυσμό με υψηλό βαθμό ανοσοανεπάρκειας. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε αυτές τις μελέτες ήταν παρόμοιος στις ομάδες που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη και στις ομάδες που λάμβαναν συγκριτικούς παράγοντες.

Παρατηρήθηκαν μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 2-4 ως προς την κινάση κρεατίνης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη. Έχουν αναφερθεί μυοπάθεια και ραβδομυόλυση. Να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που είχαν μυοπάθεια ή ραβδομυόλυση στο παρελθόν ή που έχουν οποιαδήποτε ζητήματα προδιάθεσης, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (CART). Η συχνότητά της είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής συνδυασμού (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειπόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα περιστατικά μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Για κάθε μία από τις ακόλουθες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες υπήρξε εμφάνιση ενός τουλάχιστον σοβαρού περιστατικού: έρπης των γεννητικών οργάνων, αναιμία, σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης, κατάθλιψη, ψυχική διαταραχή, απόπειρα αυτοκτονίας, γαστρίτιδα, ηπατίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, τυχαία υπερδοσολογία.

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία, εξάνθημα, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε πιο συχνά με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη και δαρουναβίρη, σε σύγκριση με εκείνα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη ή δαρουναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη. Εξάνθημα θεωρούμενο από τον ερευνητή ως σχετιζόμενο με το φάρμακο, εμφανίστηκε σε παρόμοια ποσοστά. Τα ποσοστά του εξανθήματος που αποδίδονται στην έκθεση (κάθε αιτιολογίας) ήταν 10,9, 4,2 και 3,8 ανά 100 ασθενείς-έτη, αντιστοίχως, και για το εξάνθημα που σχετίζεται με το φάρμακο ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ασθενείς-έτη, αντιστοίχως. Τα εξανθήματα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν ήπια έως μέτρια στη σοβαρότητα και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β και/ή της ηπατίτιδας C*

Σε κλινικές δοκιμές, υπήρχαν 79 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β, 84 με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας C και 8 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β και C, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με ραλτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες για τον HIV-1. Γενικά το προφίλ ασφαλείας της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β και/ή ηπατίτιδας C ήταν παρόμοιο με αυτό των ασθενών χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β και/ή ηπατίτιδας C, αν και τα ποσοστά μη φυσιολογικών τιμών των AST και ALT ήταν κάπως υψηλότερα στην υποομάδα με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β και/ή της ηπατίτιδας C.

Στις 96 εβδομάδες, σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία, μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 2 ή υψηλότερου, που αντιπροσωπεύουν έναν Βαθμό επιδείνωσης από την αρχική τιμή των AST, ALT ή της ολικής χολερυθρίνης, εμφανίστηκαν στο 29 %, 34 % και 13 %, αντιστοίχως, των ασθενών με συνυπάρχουσα λοίμωξη που έλαβαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη, σε σύγκριση με το 11 %, 10 % και 9 % όλων των άλλων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη. Στις 240 εβδομάδες, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία, μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 2 ή υψηλότερου, που αντιπροσωπεύουν έναν Βαθμό επιδείνωσης από την αρχική τιμή των AST, ALT ή της ολικής χολερυθρίνης, εμφανίστηκαν στο 22 %, 44 % και 17 %, αντιστοίχως, των ασθενών με συνυπάρχουσα λοίμωξη που έλαβαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη, σε σύγκριση με το 13 %, 13 % και 5 % όλων των άλλων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μορφή 600 mg δισκίο του ISENTRESS δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 18 ετών*

Η ραλτεγκραβίρη δύο φορές ημερησίως έχει μελετηθεί σε 126 παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 18 ετών με λοίμωξη HIV-1, που είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες στην IMPAACT P1066 (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Από τους 126 ασθενείς, οι 96 έλαβαν τη συνιστώμενη δόση ραλτεγκραβίρης δύο φορές ημερησίως.

Σε αυτά τα 96 παιδιά και εφήβους, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με το φάρμακο ανεπιθύμητων ενεργειών έως και την Εβδομάδα 48 ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενες με το φάρμακο κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες, δηλ. Βαθμού 3 ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, μη φυσιολογική συμπεριφορά και αϋπνία. Ένας ασθενής παρουσίασε Βαθμού 2, σοβαρό, σχετιζόμενο με το φάρμακο αλλεργικό εξάνθημα.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενες με το φάρμακο μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 4 στην AST και Βαθμού 3 στην ALT, οι οποίες θεωρήθηκαν σοβαρές.

#### *Βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως κάτω των 2 ετών*

Η ραλτεγκραβίρη δύο φορές ημερησίως έχει επίσης μελετηθεί σε 26 βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως κάτω των 2 ετών με λοίμωξη HIV-1, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες στην IMPAACT P1066 (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Σε αυτά τα 26 βρέφη και νήπια, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με το φάρμακο ανεπιθύμητων ενεργειών έως και την Εβδομάδα 48 ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Ένας ασθενής παρουσίασε Βαθμού 3 σοβαρό σχετιζόμενο με το φάρμακο αλλεργικό εξάνθημα που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

#### *Νεογνά Εκτεθειμένα στον HIV-1*

Στην IMPAACT P1110 (βλ. παράγραφο 5.2), τα νεογνά προς ένταξη ήταν τουλάχιστον 37 εβδομάδων κύησης και βάρους τουλάχιστον 2 kg. Δεκαέξι (16) νεογνά έλαβαν 2 δόσεις ISENTRESS τις πρώτες 2 εβδομάδες ζωής και 26 νεογνά έλαβαν 6 εβδομάδες ημερήσιας δοσολογίας. Όλα παρακολούθηθηκαν επί 24 εβδομάδες. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με το φάρμακο κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ υπήρξαν τρεις σχετιζόμενες με το φάρμακο εργαστηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες (εκ των οποίων μία ήταν παροδική ουδετεροπενία Βαθμού 4 σε ένα άτομο που λάμβανε αγωγή πρόληψης μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί (PMTCT) με ζιδοβουδίνη και δύο ήταν αυξήσεις της χολερυθρίνης (μία Βαθμού 1 και μία Βαθμού 2) που θεωρήθηκαν μη σοβαρές και μη χρήζουσες ειδικής θεραπείας).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας

του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες συγκεκριμένες πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ραλτεγκραβίρη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμοστούν τα βασικά υποστηρικτικά μέτρα, π.χ. αφαίρεση του μη απορροφηθέντος υλικού από τον γαστρεντερικό σωλήνα, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης (συμπεριλαμβανομένης της λήψης ηλεκτροκαρδιογραφήματος) και εφαρμογή υποστηρικτικής θεραπείας εάν απαιτείται. Πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι η ραλτεγκραβίρη διατίθεται για κλινική χρήση ως καλιούχο άλας. Ο βαθμός κατά τον οποίο η ραλτεγκραβίρη είναι διυλίσιμη είναι άγνωστος.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιικά για συστηματική χορήγηση, άλλα αντιικά, Κωδικός ATC: J05AX08.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ραλτεγκραβίρη είναι αναστολέας της ιντεγκράσης η οποία μεταφέρει την αλυσίδα DNA του Ιού Ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV-1). Η ραλτεγκραβίρη αναστέλλει την καταλυτική δράση της ιντεγκράσης, ενός ενζύμου που κωδικοποιείται από τον HIV και απαιτείται για την ιική αντιγραφή. Η αναστολή της ιντεγκράσης προλαμβάνει την ομοιοπολικού δεσμού εισαγωγή ή ενσωμάτωση του γονιδιώματος HIV στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή. Το γονιδίωμα του HIV που αποτυγχάνει να ενσωματωθεί δεν μπορεί να κατευθύνει την παραγωγή νέων λοιμογόνων σωματιδίων του ιού, επομένως αναστέλλοντας την ενσωμάτωση εμποδίζεται η εξάπλωση της λοίμωξης από τον ιό.

#### Αντική δράση *in vitro*

Η ραλτεγκραβίρη σε συγκεντρώσεις  $31 \pm 20$  nM οδήγησε σε 95 % αναστολή ( $IC_{95}$ ) της HIV-1 αντιγραφής (σε σχέση με μια χωρίς αγωγή καλλιέργεια που ήταν μολυσμένη από τον ιό) σε ανθρώπινες καλλιέργειες T-λεμφοκυττάρων μολυσμένες από την κυτταρική σειρά με ενσωματωμένη την παραλλαγή H9IIIΒ του HIV-1. Επιπρόσθετα, η ραλτεγκραβίρη ανέστειλε την αντιγραφή του ιού σε καλλιέργειες ανθρώπινων, ενεργοποιημένων με μιτογόνο, μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος, μολυσμένων με ποικίλα πρωτογενή κλινικά απομονωμένα στελέχη του HIV-1, συμπεριλαμβανομένων απομονωμένων στελεχών από 5 μη-B υπότυπους και απομονωμένων στελεχών ανθεκτικών στους αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και στους αναστολείς πρωτεάσης. Σε μια μέτρηση της λοίμωξης ενός κύκλου, η ραλτεγκραβίρη ανέστειλε τη λοίμωξη από 23 HIV απομονωμένα στελέχη, τα οποία αντιπροσώπευαν 5 μη-B υπότυπους και 5 κυκλοφορούσες ανασυνδυασμένες μορφές με τιμές  $IC_{50}$  κυμαινόμενες από 5 έως 12 nM.

#### Αντοχή

Οι περισσότεροι ιοί που απομονώθηκαν από ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική ανεπάρκεια στη ραλτεγκραβίρη, είχαν υψηλού επιπέδου αντοχή στη ραλτεγκραβίρη που προέκυψε από την εμφάνιση δύο ή περισσότερων μεταλλάξεων στην ιντεγκράση. Οι περισσότεροι είχαν χαρακτηριστική μετάλλαξη στο αμινοξύ 155 (N155 άλλαξε σε H), στο αμινοξύ 148 (Q148 άλλαξε σε H, K ή R) ή στο αμινοξύ 143 (Y143 άλλαξε σε H, C ή R), μαζί με μία ή περισσότερες επιπρόσθετες μεταλλάξεις της ιντεγκράσης (π.χ. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Οι χαρακτηριστικές

μεταλλάξεις μειώνουν την ιική ευαισθησία στη ραλτεγκραβίρη και η προσθήκη άλλων μεταλλάξεων οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της ευαισθησίας στη ραλτεγκραβίρη. Στους παράγοντες που μείωσαν την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής περιλαμβάνονταν το χαμηλότερο αρχικό ιικό φορτίο και η χρήση άλλων ενεργών αντιρετροϊκών παραγόντων. Μεταλλάξεις που προσδίδουν αντοχή στη ραλτεγκραβίρη γενικώς προσδίδουν επίσης αντοχή στον αναστολέα της μεταφοράς κλώνων ιντεγκράσης elvitegravir. Μεταλλάξεις στο αμινοξύ 143 προσδίδουν μεγαλύτερη αντοχή στη ραλτεγκραβίρη από ότι στο elvitegravir και η μετάλλαξη E92Q προσδίδει μεγαλύτερη αντοχή στο elvitegravir από ότι στη ραλτεγκραβίρη. Ιοί που υποκρύπτουν μια μετάλλαξη στο αμινοξύ 148, μαζί με μία ή περισσότερες άλλες μεταλλάξεις με αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, μπορεί να έχουν επίσης κλινικά σημαντική αντοχή στο dolutegravir.

### Κλινική εμπειρία

Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της ραλτεγκραβίρης βασίστηκε στις αναλύσεις των δεδομένων 96 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2, Πρωτόκολλα 018 και 019) σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία, στην ανάλυση των δεδομένων 240 εβδομάδων από μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα δοκιμή (STARTMRK, Πρωτόκολλο 021) σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία και στην ανάλυση των δεδομένων 96 εβδομάδων από μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα δοκιμή (ONCEMRK, Πρωτόκολλο 292) σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία.

### Αποτελεσματικότητα

*Ενήλικες ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (400 mg δύο φορές ημερησίως)*

Οι BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2 (πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές) αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αντιρετροϊκή δράση της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBT), σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, ηλικίας 16 ετών ή άνω, με επιβεβαιωμένη αντοχή σε τουλάχιστον 1 φάρμακο από κάθε μία από τις 3 κατηγορίες (NRTIs, NNRTIs, PIs) αντιρετροϊκής θεραπείας. Πριν την τυχαιοποίηση, η OBT επιλέχθηκε από τον ερευνητή με βάση το ιστορικό προηγούμενης θεραπείας του ασθενούς, καθώς και τον αρχικό γονοτυπικό και φαινοτυπικό έλεγχο για αντοχή στον ιό.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (φύλο, ηλικία και φυλή) και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως και εικονικό φάρμακο. Είχε προηγηθεί έκθεση των ασθενών σε διάμεση τιμή 12 αντιρετροϊκών για διάμεσο χρονικό διάστημα 10 ετών. Μια διάμεση τιμή 4 APΘ χρησιμοποιήθηκε στην OBT.

*Αποτελέσματα από αναλύσεις 48 εβδομάδων και 96 εβδομάδων*

Τα μακροχρόνια αποτελέσματα (Εβδομάδα 48 και Εβδομάδα 96) για τους ασθενείς που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως από τις συγκεντρωτικές μελέτες BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2 εμφανίζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2**

**Έκβαση Αποτελεσματικότητας κατά τις Εβδομάδες 48 και 96**

Παράμετρος	48 Εβδομάδες		96 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)
<b>Ποσοστό HIV-RNA &lt; 400 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Χαρακτηριστικό κατά την Έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 και	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>				
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Βαθμός ευαισθησίας (GSS) <sup>§</sup>				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 και άνω	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Ποσοστό HIV-RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Χαρακτηριστικό κατά την Έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 και	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>				
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Βαθμός ευαισθησίας (GSS) <sup>§</sup>				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 και άνω	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

BENCHMRK 1 και 2 Συγκεντρωτικά	48 Εβδομάδες		96 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 Κυττάρων (95 % CI), κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Χαρακτηριστικό κατά την Έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Βαθμός ευαισθησίας (GSS) <sup>§</sup>				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 και άνω	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Μη-ολοκληρώσαντες είναι η καταλογιζόμενη ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται ως αποτυχία μετέπειτα. Αναφέρονται το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση και το σχετιζόμενο 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI).

<sup>‡</sup> Για την ανάλυση μέσω προγνωστικών παραγόντων, οι ιολογικές αποτυχίες προωθήθηκαν για ποσοστό < 400 και 50 αντίγραφα/ml. Για τη μέση μεταβολή CD4 κυττάρων, η προώθηση από την αρχική τιμή χρησιμοποιήθηκε για τις ιολογικές αποτυχίες.

<sup>§</sup> Ο Βαθμός Γονοτυπικής Ευαισθησίας (GSS) ορίστηκε ως το σύνολο των από στόματος χορηγούμενων APΘ στη βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBT) κατά την οποία το ιικό στέλεχος στον ασθενή έδειξε γονοτυπική ευαισθησία σύμφωνα με τη δοκιμασία ελέγχου γονοτυπικής αντοχής. Η χρήση της ενφουβιριδής στην OBT σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ενφουβιριδίδη στο παρελθόν προσμετρήθηκε ως ένα ενεργό φάρμακο στην OBT. Παρομοίως, η χρήση της δαρουναβίρης στην OBT σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει δαρουναβίρη στο παρελθόν προσμετρήθηκε ως ένα ενεργό φάρμακο στην OBT.

Η ραλτεγκραβίρη πέτυχε ιολογικές ανταποκρίσεις (χρησιμοποιώντας την προσέγγιση Μη Ολοκληρώσαντες=Αποτυχία) με HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml σε 61,7 % των ασθενών κατά την Εβδομάδα 16, σε 62,1 % κατά την Εβδομάδα 48 και σε 57,0 % κατά την Εβδομάδα 96. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν ιολογική επανεμφάνιση μεταξύ της Εβδομάδας 16 και της Εβδομάδας 96. Παράγοντες που σχετίζονται με την αποτυχία περιλαμβάνουν μεγάλο αρχικό ιικό φορτίο και OBT που δεν περιλάμβανε τουλάχιστον έναν ισχυρό δραστικό παράγοντα.

#### Μετάβαση σε ραλτεγκραβίρη (400 mg δύο φορές ημερησίως)

Οι μελέτες SWITCHMRK 1 & 2 (Πρωτόκολλα 032 & 033) αξιολόγησαν ασθενείς με HIV λοίμωξη που λάμβαναν κατασταλτική (HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά τη διαλογή, σταθερό σχήμα > 3 μήνες) θεραπεία με λοπιναβίρη 200 mg (+) ριτοναβίρη 50 mg 2 δισκία δύο φορές ημερησίως συν τουλάχιστον 2 νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και τους τυχαίοποίησαν σε αναλογία 1:1 να συνεχίσουν με λοπιναβίρη (+) ριτοναβίρη 2 δισκία δύο φορές ημερησίως (n=174 και n=178, αντίστοιχα) ή να αντικαταστήσουν τη λοπιναβίρη (+) ριτοναβίρη με ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (n=174 και n=176, αντίστοιχα). Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ιολογικής αποτυχίας δεν αποκλείστηκαν και δεν υπήρχε περιορισμός στον αριθμό των προηγούμενων αντιρετροϊκών θεραπειών.

Αυτές οι μελέτες τερματίστηκαν μετά την πρωταρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 24, επειδή απέτυχαν να καταδείξουν τη μη κατωτερότητα της ραλτεγκραβίρης έναντι της λοπιναβίρης (+) ριτοναβίρης. Και στις δύο μελέτες την Εβδομάδα 24, η καταστολή του HIV RNA σε λιγότερα από 50 αντίγραφα/ml διατηρήθηκε στο 84,4 % της ομάδας ραλτεγκραβίρης έναντι 90,6 % της ομάδας λοπιναβίρης (+) ριτοναβίρης, (Μη ολοκληρώσαντες = Αποτυχία). Βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με την ανάγκη χορήγησης της ραλτεγκραβίρης με δύο άλλους δραστικούς παράγοντες.

#### Ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία (400 mg δύο φορές ημερησίως)

Η STARTMRK (πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο

δοκιμή) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αντιρετροϊκή δραστηριότητα της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως έναντι της εφραβιρένζης 600 mg κατά την κατάκλιση, σε συνδυασμό με εμτρισιταβίνη (+) φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, με HIV RNA > 5.000 αντίγραφα/ml. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τα επίπεδα διαλογής του HIV RNA ( $\leq 50.000$  αντίγραφα/ml και  $> 50.000$  αντίγραφα/ml) και την κατάσταση αναφορικά με την ηπατίτιδα Β ή C (θετική ή αρνητική).

Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών (φύλο, ηλικία και φυλή) και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ της ομάδας που λάμβανε ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως και της ομάδας που λάμβανε εφραβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση.

#### Αποτελέσματα αναλύσεων 48 εβδομάδων και 240 εβδομάδων

Με βάση το πρωταρχικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48 ήταν 241/280 (86,1 %) στην ομάδα που λάμβανε ραλτεγκραβίρη και 230/281 (81,9 %) στην ομάδα που λάμβανε εφραβιρένζη. Η διαφορά των θεραπειών (ραλτεγκραβίρη – εφραβιρένζη) ήταν 4,2 % με ένα σχετιζόμενο 95 % CI (-1,9, 10,3), τεκμηριώνοντας ότι η ραλτεγκραβίρη είναι μη κατώτερη από την εφραβιρένζη (τιμή p για τη μη κατωτερότητα < 0,001). Την Εβδομάδα 240, η διαφορά των θεραπειών (ραλτεγκραβίρη – εφραβιρένζη) ήταν 9,5 % με ένα σχετιζόμενο 95 % CI (1,7, 17,3). Οι εκβάσεις της Εβδομάδας 48 και της Εβδομάδας 240 για τους ασθενείς που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως, από τη STARTMRK, παρατίθενται στον Πίνακα 3.

### Πίνακας 3

#### Έκβαση Αποτελεσματικότητας κατά τις Εβδομάδες 48 και 240

Μελέτη STARTMRK	48 Εβδομάδες		240 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφραβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφραβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)
<b>Ποσοστό HIV-RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Χαρακτηριστικό κατά την Έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Υπότυπος Ιού Κλάδου Β	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Κλάδου μη-B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)



Μελέτη STARTMRK	48 Εβδομάδες		240 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 Κυττάρων (95 % CI), κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Χαρακτηριστικό κατά την Έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Υπότυπος Ιού Κλάδου B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Κλάδου μη-B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

<sup>†</sup> Μη-ολοκληρώσαντες είναι η καταλογιζόμενη ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται ως αποτυχία μετέπειτα. Αναφέρονται το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση και το σχετιζόμενο 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI).

<sup>‡</sup> Για την ανάλυση μέσω προγνωστικών παραγόντων, οι ιολογικές αποτυχίες προωθήθηκαν για ποσοστό < 50 και 400 αντίγραφα/ml. Για τη μέση μεταβολή CD4 κυττάρων, η προώθηση από την αρχική τιμή χρησιμοποιήθηκε για τις ιολογικές αποτυχίες.

Σημειώσεις: Η ανάλυση βασίζεται σε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα.  
Η ραλτεγκραβίρη και η εφαβιρένζη χορηγήθηκαν με εμπρισιταβίνη (+) φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.

#### Ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία (1.200 mg [2 x 600 mg] άπαξ ημερησίως)

Η ONCEMRK (πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή, Πρωτόκολλο 292) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αντιρετροϊκή δραστηριότητα της ραλτεγκραβίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως + εμπρισιταβίνη (+) φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης έναντι της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως, σε συνδυασμό με εμπρισιταβίνη (+) φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, με HIV RNA > 1.000 αντίγραφα/ml. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τα επίπεδα διαλογής του HIV RNA (≤ 100.000 αντίγραφα/ml και > 100.000 αντίγραφα/ml) και την κατάσταση αναφορικά με την ηπατίτιδα B ή C (θετική ή αρνητική).

Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών (φύλο, ηλικία και φυλή) και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ της ομάδας που λάμβανε ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως και της ομάδας που λάμβανε ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως.

#### Αποτελέσματα αναλύσεων της Εβδομάδας 48 και 96

Με βάση το πρωταρχικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν HIV RNA < 40 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48 ήταν 472/531 (88,9 %) στην ομάδα που λάμβανε ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως και 235/266 (88,3 %) στην ομάδα που λάμβανε ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως. Η διαφορά των θεραπειών (ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως-ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως) ήταν 0,5 % με ένα σχετιζόμενο 95 % CI (-4,2, 5,2), τεκμηριώνοντας ότι η ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως είναι μη κατώτερη από τη ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως.

Την Εβδομάδα 96, η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν HIV RNA < 40 αντίγραφα/ml ήταν 433/531 (81,5 %) στην ομάδα που λάμβανε ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως και 213/266 (80,1 %) στην ομάδα που λάμβανε ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως. Η διαφορά των θεραπειών (ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως-ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως) ήταν 1,5 % με ένα σχετιζόμενο 95 % CI (-4,4, 7,3). Οι εκβάσεις της Εβδομάδας 48 και της Εβδομάδας 96 από την ONCEMRK παρατίθενται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4**  
**Έκβαση Αποτελεσματικότητας κατά τις Εβδομάδες 48 και 96**

Μελέτη ONCEMRK	48 Εβδομάδες		96 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 600 mg (1.200 mg άπαξ ημερησίως) (N = 531)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 266)	Ραλτεγκραβίρη 600 mg (1.200 mg άπαξ ημερησίως) (N = 531)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 266)
<b>Ποσοστό HIV-RNA</b>				
<b>&lt; 40 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	88,9 (85,9, 91,4)	88,3 (83,9, 91,9)	81,5 (78,0, 84,8)	80,1 (74,8, 84,7)
Χαρακτηριστικό κατά την Έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA	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 αντίγραφα/ml	97,2 (94,9, 98,7)	97,7 (94,3, 99,4)	91,9 (88,5, 94,5)	93,0 (89,1, 97,1)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml				
Αριθμός CD4 ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	85,1 (74,3, 92,6)	87,9 (71,8, 96,6)	79,0 (66,8, 88,3)	80 (61,4, 92,3)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	95,6 (93,2, 97,3)	94,5 (90,6, 97,1)	91,4 (88,3, 93,9)	92,2 (87,6, 95,5)
Υπότυπος Ιού Κλάδου Β	94,6 (91,4, 96,8)	93,7 (89,0, 96,8)	90,0 (86,0, 93,2)	88,9 (83,0, 93,3)
Κλάδου μη-B	93,6 (89,1, 96,6)	93,2 (84,9, 97,8)	89,5 (84,1, 93,6)	94,4 (86,2, 98,4)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 Κυττάρων</b>				
<b>(95 % CI), κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>‡</sup>	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Χαρακτηριστικό κατά την Έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
> 100.000 αντίγραφα/ml	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml				
Αριθμός CD4 ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)
Υπότυπος Ιού Κλάδου Β	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
Κλάδου μη-B	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)

<sup>†</sup> Μη-ολοκληρώσαντες είναι η καταλογιζόμενη ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται ως αποτυχία μετέπειτα. Αναφέρονται το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση και το σχετιζόμενο 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI).

<sup>‡</sup> Για την ανάλυση μέσω προγνωστικών παραγόντων, οι ιολογικές αποτυχίες προωθήθηκαν για ποσοστό < 40 αντίγραφα/ml. Για τη μέση μεταβολή CD4 κυττάρων, η προώθηση από την αρχική τιμή χρησιμοποιήθηκε για τις ιολογικές αποτυχίες. Η ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως και η ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως χορηγήθηκαν με εμπρισιταβίνη (+) φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Όπως καταδείχθηκε σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις ραλτεγκραβίρης από στόματος σε κατάσταση νηστείας, η ραλτεγκραβίρη απορροφάται ταχέως με  $t_{max}$  περίπου 3 ώρες μετά τη δόση. Η AUC και η  $C_{max}$  της ραλτεγκραβίρης αυξάνονται αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 mg έως 1.600 mg. Η  $C_{12\text{ hr}}$  της ραλτεγκραβίρης αυξάνεται αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 έως 800 mg και αυξάνεται ελαφρώς λιγότερο από αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 mg έως 1.600 mg.

Σε δοσολογικό σχήμα 2 φορές ημερησίως, η φαρμακοκινητικά σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται ταχέως, περίπου εντός των 2 πρώτων ημερών δοσολογίας. Υπάρχει χαμηλή έως καθόλου συσσώρευση στην AUC και στη  $C_{max}$  και ένδειξη χαμηλής συσσώρευσης στη  $C_{12\text{ hr}}$ . Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ραλτεγκραβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως απορροφάται επίσης ταχέως με διάμεσο  $T_{max}$  ~1,5 έως 2 ώρες σε κατάσταση νηστείας και προκαλεί μια πιο οξεία κορυφή απορρόφησης με τάση προς υψηλότερη  $C_{max}$  σε σύγκριση με τη ραλτεγκραβίρη δύο φορές ημερησίως (1 x 400 mg δισκίο δύο φορές

ημερησίως). Επιπλέον, σε σχέση με τη μορφή ραλτεγκραβίρη 400 mg, η ραλτεγκραβίρη 600 mg που χρησιμοποιείται στο δοσολογικό σχήμα 1.200 mg (2 x 600 mg) άπαξ ημερησίως έχει υψηλότερη σχετική βιοδιαθεσιμότητα (κατά 21 έως 66 %). Μόλις απορροφηθούν, και οι δύο μορφές της ραλτεγκραβίρης επιδεικνύουν παρόμοια συστηματική φαρμακοκινητική. Σε ασθενείς, έπειτα από δοσολογία ραλτεγκραβίρης 1.200 mg άπαξ ημερησίως, η AUC<sub>0-24</sub> στη σταθερή κατάσταση ήταν 53,7 h·μM, η C<sub>24</sub> ήταν 75,6 nM και ο διάμεσος T<sub>max</sub> ήταν 1,50 h.

Η ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Η ραλτεγκραβίρη χορηγήθηκε ασχέτως από τη λήψη τροφής στις πιλοτικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε προσβεβλημένους από HIV ασθενείς. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ραλτεγκραβίρης μετά από γεύμα μέτριο σε λιπαρά δεν επηρέασε την AUC της ραλτεγκραβίρης σε κλινικά σημαντικό βαθμό, με μια αύξηση 13 % σε σχέση με τη νηστεία. Η C<sub>12 hr</sub> της ραλτεγκραβίρης ήταν 66 % υψηλότερη και η C<sub>max</sub> ήταν 5 % υψηλότερη μετά από γεύμα μέτριο σε λιπαρά σε σχέση με τη νηστεία. Η χορήγηση ραλτεγκραβίρης μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> κατά περίπου 2 φορές και αύξησε τη C<sub>12 hr</sub> κατά 4,1 φορές. Η χορήγηση ραλτεγκραβίρης μετά από γεύμα χαμηλό σε λιπαρά, μείωσε την AUC και τη C<sub>max</sub> κατά 46 % και 52 % αντιστοίχως. Η C<sub>12 hr</sub> ήταν ουσιαστικά αμετάβλητη. Η τροφή φαίνεται να αυξάνει τη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα σε σχέση με τη νηστεία.

Η ραλτεγκραβίρη 600 mg δισκία (2 x 600 mg άπαξ ημερησίως) μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Μία μελέτη επίδρασης της τροφής σε εφάπαξ δόση κατέδειξε ότι η δοσολογία 1.200 mg άπαξ ημερησίως είχε παρόμοιες ή μικρότερες επιδράσεις από την τροφή όταν μελετήθηκε υπό συνθήκες γεύματος πλούσιου σε λιπαρά και χαμηλού σε λιπαρά, σε σύγκριση με τη δοσολογία 400 mg δύο φορές ημερησίως. Η χορήγηση ενός γεύματος χαμηλού σε λιπαρά με ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως οδήγησε σε 42 % μείωση της AUC<sub>0-last</sub>, 52 % μείωση της C<sub>max</sub> και 16 % μείωση της C<sub>24hr</sub>. Η χορήγηση ενός γεύματος πλούσιου σε λιπαρά οδήγησε σε 1,9 % αύξηση της AUC<sub>0-last</sub>, 28 % μείωση της C<sub>max</sub> και 12 % μείωση της C<sub>24 hr</sub>.

Συνολικά, παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης. Για τη C<sub>12 hr</sub> που παρατηρήθηκε στις BENCHMRK 1 και 2, ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV) για τη μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων = 212 % και ο CV για τη μεταβλητότητα στο ίδιο άτομο = 122 %. Οι αιτίες της μεταβλητότητας μπορεί να περιλαμβάνουν διαφορές στη συγχορήγηση με τροφή και ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων.

### Κατανομή

Η ραλτεγκραβίρη είναι περίπου κατά 83 % συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο, στο εύρος συγκεντρώσεων από 2 έως 10 μM.

Η ραλτεγκραβίρη διαπέρασε εύκολα τον πλακούντα στους αρουραίους, αλλά δεν διείσδυσε στον εγκέφαλο σε αξιόλογο βαθμό.

Σε δύο μελέτες σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, οι οποίοι λάμβαναν ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως, η ραλτεγκραβίρη ανιχνεύθηκε εύκολα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Στην πρώτη μελέτη (n=18), η διάμεση συγκέντρωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν 5,8 % (εύρος 1 έως 53,5 %) της αντίστοιχης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Στη δεύτερη μελέτη (n=16), η διάμεση συγκέντρωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν 3 % (εύρος 1 έως 61 %) της αντίστοιχης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Αυτές οι διάμεσες αναλογίες είναι κατά προσέγγιση 3 έως 6 φορές χαμηλότερες από το ελεύθερο κλάσμα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα.

### Βιομετασχηματισμός και απέκκριση

Ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ραλτεγκραβίρης είναι περίπου 9 ώρες, με μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής της α-φάσης (~1 ώρα) που αντιστοιχεί στο μεγαλύτερο μέρος της AUC. Μετά από χορήγηση μίας από στόματος δόσης ραδιοσημασμένης ραλτεγκραβίρης, περίπου 51 και 32 % της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Στα κόπρανα, μόνο η ραλτεγκραβίρη ήταν παρούσα, το μεγαλύτερο ποσό της οποίας πιθανότατα προέρχεται από την υδρόλυση του γλυκουρονιδίου της ραλτεγκραβίρης που εκκρίνεται στη χολή, όπως παρατηρήθηκε σε προκλινικά είδη.

Δύο παράγοντες, συγκεκριμένα η ραλτεγκραβίρη και το γλυκουρονίδιο της ραλτεγκραβίρης, ανιχνεύθηκαν στα ούρα και αντιστοιχούσαν περίπου στο 9 και 23 % της δόσης, αντίστοιχα. Η κύρια κυκλοφορούσα ουσία ήταν η ραλτεγκραβίρη και αποτελούσε περίπου το 70 % της συνολικής ραδιενέργειας. Η υπόλοιπη ραδιενέργεια στο πλάσμα αντιστοιχούσε στο γλυκουρονίδιο της ραλτεγκραβίρης. Μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν ισομορφικοί-εκλεκτικοί χημικοί αναστολείς και cDNA-εκφρασμένες UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσες (UGT), δείχνουν ότι το UGT1A1 είναι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον σχηματισμό του γλυκουρονιδίου της ραλτεγκραβίρης. Συνεπώς, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο κύριος μηχανισμός κάθαρσης της ραλτεγκραβίρης στους ανθρώπους είναι η γλυκουρονιδίωση μέσω του UGT1A1.

#### UGT1A1 Πολυμορφισμός

Σε μια σύγκριση 30 ατόμων με \*28/\*28 γονότυπο με 27 άτομα με γονότυπο φυσικού τύπου, η γεωμετρική μέση αναλογία (90 % CI) της AUC ήταν 1,41 (0,96, 2,09) και η γεωμετρική μέση αναλογία της C<sub>12 hr</sub> ήταν 1,91 (1,43, 2,55). Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν θεωρείται αναγκαία σε άτομα με μειωμένη UGT1A1 δραστηριότητα λόγω γενετικού πολυμορφισμού.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση μια μελέτη σύγκρισης των φαρμακοτεχνικών μορφών σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, το μασώμενο δισκίο και τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα έχουν υψηλότερη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με το δισκίο των 400 mg. Σε αυτήν τη μελέτη, η χορήγηση του μασώμενου δισκίου με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά οδήγησε σε μια μέση μείωση 6 % της AUC, μείωση 62 % της C<sub>max</sub> και αύξηση 188 % της C<sub>12 hr</sub>, σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Η χορήγηση του μασώμενου δισκίου με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης σε κλινικά σημαντικό βαθμό και το μασώμενο δισκίο μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από την τροφή. Η επίδραση της τροφής στη μορφή των κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα δεν μελετήθηκε.

Ο Πίνακας 5 απεικονίζει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους στο δισκίο των 400 mg, στο μασώμενο δισκίο και στα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα, ανά σωματικό βάρος.

#### Πίνακας 5

##### Φαρμακοκινητικές Παράμετροι Ραλτεγκραβίρης IMPAACT P1066 Μετά τη Χορήγηση των Δόσεων στην Παράγραφο 4.2 (εξαιρουμένων των νεογνών)

Σωματικό βάρος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Δόση	N*	Γεωμετρικός μέσος όρος (%CV <sup>†</sup> ) AUC <sub>0-12hr</sub> (μΜ•hr)	Γεωμετρικός μέσος όρος (%CV <sup>†</sup> ) C <sub>12hr</sub> (nM)
≥ 25 kg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	400 mg δύο φορές ημερησίως	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Μασώμενο δισκίο	Δοσολογία με βάση το βάρος, βλ. τους πίνακες δόσεων για το μασώμενο δισκίο	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 έως λιγότερο από 25 kg	Μασώμενο δισκίο	Δοσολογία με βάση το βάρος, βλ. τους πίνακες δόσεων για το μασώμενο δισκίο	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 έως λιγότερο από 20 kg	Πόσιμο εναιώρημα	Δοσολογία με βάση το βάρος, βλ. τον πίνακα δόσεων για τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Αριθμός ασθενών με εντατικά φαρμακοκινητικά (ΦΚ) αποτελέσματα στην τελική συνιστώμενη δόση.  
<sup>†</sup>Γεωμετρικός συντελεστής μεταβλητότητας.

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν υπήρχε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης, στο εύρος ηλικιών που μελετήθηκε με ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως. Δεν υπήρχε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης, στο εύρος ηλικιών που μελετήθηκε στην ONCEMRK με ραλτεγκραβίρη 1.200 mg (2 x 600 mg) άπαξ ημερησίως.

### *Φύλο, φυλή, εθνότητα και σωματικό βάρος*

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω του φύλου, της φυλής, της εθνότητας ή του σωματικού βάρους σε ενήλικες για τη ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως και δεν επιβεβαιώθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης. Για τη ραλτεγκραβίρη 1.200 mg (2 x 600 mg) άπαξ ημερησίως, η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση κατέδειξε επίσης ότι οι επιπτώσεις του φύλου, της φυλής, της εθνότητας και του σωματικού βάρους δεν είναι κλινικά σημαντικές.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η νεφρική κάθαρση του αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος αντιστοιχεί σε μια δευτερεύουσα οδό αποβολής. Σε ενήλικες, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και υγιών ατόμων (βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ των 400 mg δύο φορές ημερησίως). Επειδή ο βαθμός κατά τον οποίο μπορεί να διυληθεί η ραλτεγκραβίρη είναι άγνωστος, η χορήγηση δόσης πριν από μια συνεδρία αιμοδιύλισης θα πρέπει να αποφεύγεται. Δεν διεξάχθηκε μελέτη για τη νεφρική δυσλειτουργία με ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως, ωστόσο με βάση τα αποτελέσματα με το δισκίο των 400 mg δύο φορές ημερησίως, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ραλτεγκραβίρη αποβάλλεται πρωταρχικώς μέσω γλυκουρονίδωσης στο ήπαρ. Σε ενήλικες, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ασθενών με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και υγιών ατόμων. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης δεν έχει μελετηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 της ΠΧΠ των 400 mg δύο φορές ημερησίως). Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη για την ηπατική δυσλειτουργία με ραλτεγκραβίρη 1.200 mg άπαξ ημερησίως, ωστόσο με βάση τα αποτελέσματα με το δισκίο των 400 mg δύο φορές ημερησίως, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση για την ήπια και τη μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Έχουν διεξαχθεί μη κλινικές τοξικολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας σε νεαρή ηλικία, με ραλτεγκραβίρη σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και κουνέλια. Οι επιδράσεις σε επίπεδα έκθεσης αρκετά υψηλότερα από τα κλινικά επίπεδα έκθεσης, δεν υποδεικνύουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

### Μεταλλαξιγένεση

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις μεταλλαξιγένεσης ή γονοτοξικότητας σε *in vitro* δοκιμασίες μικροβιακής μεταλλαξιγένεσης (Ames), *in vitro* αναλύσεις διάσπασης του DNA με αλκαλική έκπλυση και *in vitro* και *in vivo* μελέτες χρωμοσωμικών εκτροπών.

### Καρκινογένεση

Μια μελέτη καρκινογένεσης με ραλτεγκραβίρη σε ποντικούς δεν έδειξε κανένα δυναμικό καρκινογένεσης. Στα μέγιστα επίπεδα δοσολογίας, 400 mg/kg/ημέρα σε θηλυκούς και 250 mg/kg/ημέρα σε αρσενικούς, η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με αυτή στην κλινική δοσολογία των 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Σε αρουραίους, ταυτοποιήθηκαν όγκοι (καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα) της μύτης/του ρινοφάρυγγα στα 300 και 600 mg/kg/ημέρα σε θηλυκούς και στα 300 mg/kg/ημέρα σε αρσενικούς. Αυτή η νεοπλασία θα μπορούσε να προκληθεί από τοπική εναπόθεση και/ή εισρόφηση του φαρμάκου στον βλεννογόνο της μύτης/του ρινοφάρυγγα κατά τη διάρκεια της χορήγησης από στόματος μέσω σίτισης και επακόλουθου χρόνιου ερεθισμού και φλεγμονής. Είναι πιθανόν να είναι

περιορισμένης σημασίας για την προοριζόμενη κλινική χρήση. Στα επίπεδα NOAEL, η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με αυτή της κλινικής δόσης των 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Οι πρότυπες μελέτες γονοτοξικότητας για την αξιολόγηση της μεταλλαξιογένεσης και της κλαστογένεσης ήταν αρνητικές.

### Αναπτυξιακή τοξικότητα

Η ραλτεγκραβίρη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια. Παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση της συχνότητας εμφάνισης υπεράριθμων πλευρών, μια διαφοροποίηση στην κανονική αναπτυξιακή διαδικασία, σε έμβρυα αρουραίων μητέρων που εκτέθηκαν στη ραλτεγκραβίρη σε περίπου 4,4 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (RHD) με βάση την AUC<sub>0-24 hr</sub>. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη σε έκθεση 3,4 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στη RHD. Δεν παρατηρήθηκαν παρόμοια ευρήματα σε κουνέλια.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

- Περιεχόμενο δισκίου
- Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
- Υπρομελλόζη 2910
- Στεατικό μαγνήσιο
- Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη

### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

- Μονοϋδρική λακτόζη
- Υπρομελλόζη 2910
- Διοξείδιο τιτανίου
- Τριακετίνη
- Κίτρινο οξείδιο σιδήρου
- Μαύρο οξείδιο σιδήρου

Το δισκίο ενδέχεται επίσης να περιέχει ίχνη κήρου καρναούβης.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη με το αφυγραντικό μέσο για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πάμα πολυπροπυλενίου ασφαλές για παιδιά, σφραγισμένη αεροστεγώς και με πήγμα οξειδίου του πυριτίου ως αφυγραντικό μέσο. Διατίθενται δύο μεγέθη συσκευασίας: 1 φιάλη με 60 δισκία και μία πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 180 (3 φιάλες των 60) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Δεκεμβρίου 2007  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Μαΐου 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ISENTRESS 25 mg μασώμενα δισκία  
ISENTRESS 100 mg μασώμενα δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει 25 mg ραλτεγκραβίρη (ως καλιούχος).  
Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει 100 mg ραλτεγκραβίρη (ως καλιούχος).

### Έκδοχα με γνωστή δράση 25 mg

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει περίπου 0,46 mg φρουκτόζης, περίπου 0,05 mg φαινυλαλανίνης (ως συστατικό της ασπαρτάμης) και περίπου 1,4 mg σορβιτόλης.

### Έκδοχα με γνωστή δράση 100 mg

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει περίπου 0,93 mg φρουκτόζης, περίπου 0,10 mg φαινυλαλανίνης (ως συστατικό της ασπαρτάμης) και περίπου 2,8 mg σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μασώμενο δισκίο

### Μασώμενο δισκίο 25 mg

Ανοιχτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλό μασώμενο δισκίο, με το εταιρικό λογότυπο MSD στη μία πλευρά και το «473» στην άλλη πλευρά.

### Μασώμενο δισκίο 100 mg

Ανοιχτού πορτοκαλί χρώματος, σχήματος οβάλ μασώμενο δισκίο, με εγκοπή και στις δύο πλευρές, με το εταιρικό λογότυπο της MSD και το «477» στη μία πλευρά και χωρίς εγχάραξη στην άλλη πλευρά. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις των 50 mg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ISENTRESS ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 5.1 και 5.2).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνει από έναν γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV.

#### Δοσολογία

Το ISENTRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες δραστικές αντιρετροϊκές θεραπείες (ΑΡΘ) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η μέγιστη δόση του μασώμενου δισκίου είναι 300 mg δύο φορές ημερησίως.

Λόγω του ότι οι φαρμακοτεχνικές μορφές έχουν διαφορετικά φαρμακοκινητικά προφίλ, δεν θα πρέπει να υποκαθίστανται ούτε τα μασώμενα δισκία, ούτε και τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα με το δισκίο των 400 mg ή των 600 mg (βλ. παράγραφο 5.2). Τα μασώμενα δισκία και τα κοκκία για πόσιμο



εναιώρημα δεν έχουν μελετηθεί σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 18 ετών) ή σε ενήλικες που έχουν προσβληθεί από τη λοίμωξη HIV.

#### Παιδιατρικός Πληθυσμός

Παιδιά βάρους τουλάχιστον 11 kg: η δόση του μασώμενου δισκίου με βάση το βάρος έως μία μέγιστη δόση των 300 mg, δύο φορές ημερησίως όπως ορίζεται στους Πίνακες 1 και 2. Τα μασώμενα δισκία είναι διαθέσιμα σε περιεκτικότητες των 25 mg και των 100 mg με εγκοπή.

Δείτε την παράγραφο 5.2 σχετικά με τα περιορισμένα δεδομένα στα οποία βασίζονται αυτές οι συστάσεις δοσολογίας.

#### Πίνακας 1

##### Συνιστώμενη Δόση\* των Μασώμενων Δισκίων ISENTRESS σε Παιδιατρικούς Ασθενείς Βάρους Τουλάχιστον 25 kg

Σωματικό Βάρος (kg)	Δόση	Αριθμός μασώμενων δισκίων
25 έως λιγότερο από 28	150 mg δύο φορές ημερησίως	1,5 x 100 mg <sup>†</sup> δύο φορές ημερησίως
28 έως λιγότερο από 40	200 mg δύο φορές ημερησίως	2 x 100 mg δύο φορές ημερησίως
Τουλάχιστον 40	300 mg δύο φορές ημερησίως	3 x 100 mg δύο φορές ημερησίως

\* Η σύσταση της δόσης για το μασώμενο δισκίο με βάση το βάρος βασίζεται σε περίπου 6 mg/kg/δόση δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

<sup>†</sup> Το μασώμενο δισκίο των 100 mg μπορεί να διαιρεθεί σε ίσες δόσεις των 50 mg. Ωστόσο, ο τεμαχισμός των δισκίων θα πρέπει να αποφεύγεται όταν αυτό είναι δυνατό.

Για ηλικία τουλάχιστον 4 εβδομάδων και βάρος τουλάχιστον 3 kg έως λιγότερο από 25 kg: Δόση με βάση το βάρος, όπως ορίζεται στον Πίνακα 2.

Σε ασθενείς βάρους μεταξύ 11 και 20 kg, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε το μασώμενο δισκίο είτε το πόσιμο εναιώρημα όπως ορίζεται στον Πίνακα 2. Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν στο πόσιμο εναιώρημα για όσο διάστημα το βάρος τους είναι κάτω από 20 kg. Αναφερθείτε στον Πίνακα 2 για την κατάλληλη δόση (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Πίνακας 2

##### Συνιστώμενη Δόση\* για τα Κοκκία Για Πόσιμο Εναιώρημα και για τα Μασώμενα Δισκία ISENTRESS σε Παιδιατρικούς Ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και βάρους 3 έως 25 kg

Σωματικό Βάρος (kg)	Όγκος (Δόση) Εναιωρήματος προς Χορήγηση	Αριθμός Μασώμενων Δισκίων
3 έως λιγότερο από 4	2,5 ml (25 mg) δύο φορές ημερησίως	
4 έως λιγότερο από 6	3 ml (30 mg) δύο φορές ημερησίως	
6 έως λιγότερο από 8	4 ml (40 mg) δύο φορές ημερησίως	
8 έως λιγότερο από 11	6 ml (60 mg) δύο φορές ημερησίως	
11 έως λιγότερο από 14 <sup>†</sup>	8 ml (80 mg) δύο φορές ημερησίως	3 x 25 mg δύο φορές ημερησίως
14 έως λιγότερο από 20 <sup>†</sup>	10 ml (100 mg) δύο φορές ημερησίως	1 x 100 mg δύο φορές ημερησίως
20 έως λιγότερο από 25		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> δύο φορές ημερησίως

\* Η βασισόμενη στο βάρος δοσολογική σύσταση για το μασώμενο δισκίο και για το πόσιμο εναιώρημα σε 10 ml ύδατος, βασίζεται σε περίπου 6 mg/kg/δόση δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

<sup>†</sup> Για βάρος μεταξύ 11 και 20 kg, μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε από τις δύο φαρμακοτεχνικές μορφές.

Σημείωση: Τα μασώμενα δισκία είναι διαθέσιμα ως δισκία των 25 mg και 100 mg.

<sup>‡</sup> Το μασώμενο δισκίο των 100 mg μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μέρη.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε πρόωρα νεογνά. Δεν συνιστάται η χρήση του ISENTRESS σε πρόωρα νεογνά.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόνται να τηρούν πρόγραμμα επισκέψεων επειδή η δοσολογία του ISENTRESS θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται καθώς το παιδί μεγαλώνει.

Επιπρόσθετες διαθέσιμες μορφές και περιεκτικότητες

Το ISENTRESS είναι επίσης διαθέσιμο σε δισκίο των 400 mg και ως κοκκία για πόσιμο εναιώρημα. Ανατρέξτε στις ΠΧΠ του δισκίου των 400 mg και των κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης σε πρόωρα (<37 εβδομάδες κύησης) και χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση (<2.000 g) νεογνά δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε αυτόν τον πληθυσμό και δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις.

Το ISENTRESS είναι επίσης διαθέσιμο για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg), ως δισκίο των 600 mg που πρέπει να χορηγείται ως δόση των 1.200 mg άπαξ ημερησίως (δύο δισκία των 600 mg) για ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία ή για ασθενείς που είναι ιολογικά κατασταλαμένοι σε ένα αρχικό δοσολογικό σχήμα ISENTRESS 400 mg δύο φορές ημερησίως. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ του δισκίου των 600 mg για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία.

*Ηλικιωμένοι*

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της ραλτεγκραβίρης στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, το ISENTRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Γι' αυτό, το ISENTRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα μασώμενα δισκία ISENTRESS μπορούν να χορηγηθούν με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Γενικά

Θα πρέπει να δίδονται οδηγίες στους ασθενείς ότι η παρούσα αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον ιό HIV και δεν έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει τη μετάδοση του HIV σε άλλους μέσω επαφής με το αίμα. Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η ραλτεγκραβίρη έχει σχετικά χαμηλό γενετικό φραγμό στην ανοχή. Γι' αυτό, εάν είναι δυνατόν, η ραλτεγκραβίρη θα πρέπει να χορηγείται με δύο άλλες δραστικές ΑΡΘ για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα ιολογικής ανεπάρκειας και η ανάπτυξη ανοχής (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία, τα δεδομένα της κλινικής μελέτης σχετικά με τη χρήση της ραλτεγκραβίρης είναι περιορισμένα ως προς τη χρήση σε συνδυασμό με δύο νουκλεοτιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) (εμτρισιταβίνη και φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης).

### Κατάθλιψη

Έχει αναφερθεί κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένων αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Επομένως, η ραλτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν υπάρχει απόδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν προσωρινή ή πλήρης διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και οι οποίοι λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Οστεονέκρωση

Αν και υπολογίζεται ότι η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κορτικοστεροειδών, κατανάλωσης αλκοόλ, σοβαρής ανοσοκαταστολής, υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού. Στους ασθενείς πρέπει να υποδεικνύεται να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάσουν πόνο της άρθρωσης, δυσκαμψία της άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

### Σύνδρομο ανοσολογικής επανενεργοποίησης

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά τον χρόνο έναρξης της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού (CART), μπορεί να εκδηλωθεί μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειπόμενα ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Συνήθως, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή εστιακές μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις και η πνευμονία προκαλούμενη από *Pneumocystis jiroveci* (παλαιότερα γνωστή ως *Pneumocystis carinii*). Οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής θα πρέπει να εκτιμώνται και να χορηγείται θεραπεία όταν είναι απαραίτητο.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

## Αντιόξινα

Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα αργιλίου και μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα αργιλίου και/ή μαγνησίου δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

## Ριφαμπικίνη

Πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ισχυρούς επαγωγείς της γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσης της διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1 (π.χ. ριφαμπικίνη). Η ριφαμπικίνη μειώνει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η επίδραση στην αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο του διπλασιασμού της δόσης της ραλτεγκραβίρης σε ενήλικες. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να οδηγούν στη συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ριφαμπικίνη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.5).

## Μυοπάθεια και ραβδομύωση

Έχει αναφερθεί μυοπάθεια και ραβδομύωση. Εφιστάται προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς που είχαν μυοπάθεια ή ραβδομύωση στο παρελθόν ή έχουν οποιαδήποτε ζητήματα που προδιαθέτουν, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

## Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές, δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καθώς και μοιραίες δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ραλτεγκραβίρη, στις περισσότερες περιπτώσεις ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με αυτές τις αντιδράσεις. Αυτές περιλαμβάνουν περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν επίσης αναφερθεί και χαρακτηρίζονται από εξάνθημα, ιδιοσυγκρασιακά ευρήματα και μερικές φορές δυσλειτουργία οργάνων περιλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας. Διακόψτε τη ραλτεγκραβίρη και άλλους ύποπτους παράγοντες αμέσως μόλις παρουσιαστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας (που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από πυρετό, γενικό αίσθημα κακουχίας, κόπωση, πόνους στους μύες ή στις αρθρώσεις, φλύκταινες, στοματικές αλλοιώσεις, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, αγγειοοίδημα). Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της κλινικής κατάστασης περιλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών και έναρξη της κατάλληλης θεραπείας. Καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας της ραλτεγκραβίρης ή άλλων ύποπτων παραγόντων μετά την εμφάνιση του σοβαρού εξανθήματος μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αντίδραση.

## Εξάνθημα

Παρουσιάστηκε εξάνθημα πολύ συχνότερα σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει θεραπεία με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη και δαρουναβίρη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη ή δαρουναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη (βλ. παράγραφο 4.8).

## Φρουκτόζη

Τα μασώμενα δισκία ISENTRESS περιέχουν φρουκτόζη και σορβιτόλη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως δυσανεξία στη φρουκτόζη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη δεν είναι υπόστρωμα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP), δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A, δεν αναστέλλει τις UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσες (UGTs) 1A1 και 2B7, δεν επάγει το CYP3A4 και δεν αναστέλλει τη μεταφορά μέσω της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Βάσει αυτών των δεδομένων, η ραλτεγκραβίρη δεν αναμένεται να έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης.

Βάσει των *in vitro* και *in vivo* μελετών, η ραλτεγκραβίρη απομακρύνεται κυρίως μεταβολιζόμενη δια της οδού γλυκουρονιδίωσης μέσω του UGT1A1.

Παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης τόσο ανάμεσα σε διαφορετικούς ασθενείς όσο και για κάθε έναν συγκεκριμένο ασθενή.

##### Επίδραση της ραλτεγκραβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η ραλτεγκραβίρη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ετραβιρίνης, του maraviroc, της φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης, των ορμονικών αντισυλληπτικών, της μεθαδόνης, της μιδαζολάμης ή της μποσεπρεβίρης.

Σε ορισμένες μελέτες, η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με δαρουναβίρη είχε ως αποτέλεσμα μια μέτρια μείωση στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. Ο μηχανισμός για αυτή την επίδραση είναι άγνωστος. Ωστόσο, η επίδραση της ραλτεγκραβίρης στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα, δεν εμφανίζεται να είναι κλινικά σημαντική.

##### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης

Δεδομένου ότι η ραλτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του UGT1A1, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συγχορηγείται η ραλτεγκραβίρη με ισχυρούς επαγωγείς του UGT1A1 (π.χ. ριφαμπικίνη). Η ριφαμπικίνη μειώνει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, ενώ η επίπτωση στην αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης είναι άγνωστη. Παρόλα αυτά, εάν η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη είναι αναπόφευκτη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διπλασιασμού της δόσης της ραλτεγκραβίρης σε ενήλικες. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να οδηγούν στη συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ριφαμπικίνη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.4). Η επίδραση άλλων ισχυρών επαγωγέων σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα, όπως φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη, στην UGT1A1, είναι άγνωστη. Λιγότερο ισχυροί επαγωγείς (π.χ. εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, ετραβιρίνη, ριφαμπουτίνη, γλυκοκορτικοειδή, υπερικό (St. John's wort), πιογλιταζόνη) μπορεί να χρησιμοποιηθούν με τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης.

Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι είναι ισχυροί αναστολείς του UGT1A1 (π.χ. αταζαναβίρη) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Λιγότερο ισχυροί αναστολείς του UGT1A1 (π.χ. ινδιναβίρη, σακουΐναβίρη) μπορεί επίσης να αυξήσουν τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με την αταζαναβίρη. Επιπλέον, η φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, ωστόσο ο μηχανισμός αυτής της επίδρασης είναι άγνωστος (βλ. Πίνακα 3). Από τις κλινικές δοκιμές, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών χρησιμοποίησε αταζαναβίρη και/ή φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης, δύο παράγοντες που οδηγούν σε αυξήσεις των επιπέδων της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, στα βελτιστοποιημένα βασικά δοσολογικά σχήματα. Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη και/ή φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ήταν γενικά παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας των ασθενών στους οποίους δεν χορηγήθηκαν αυτοί οι παράγοντες. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα που περιέχουν δισθενή κατιόντα μετάλλων μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της ραλτεγκραβίρης μέσω της χηλίωσης, με αποτέλεσμα μια μείωση των επιπέδων της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η λήψη ενός αντιόξινου αργιλίου και μαγνησίου εντός

6 ωρών από τη χορήγηση της ραλτεγκραβίρης μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Επομένως, η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο δεν συνιστάται. Συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ένα αντιόξινο ασβεστίου ανθρακικού μείωσε τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Ωστόσο, αυτή η αλληλεπίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Επομένως, όταν η ραλτεγκραβίρη συγχορηγείται με αντιόξινα που περιέχουν ασβέστιο ανθρακικό, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με άλλους παράγοντες που αυξάνουν το γαστρικό pH (π.χ., ομεπραζόλη και φαμοτιδίνη) μπορεί να αυξήσουν το ποσοστό απορρόφησης της ραλτεγκραβίρης και να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα (δείτε τον Πίνακα 3). Τα προφίλ ασφάλειας στην υποομάδα των ασθενών στη Φάση III των δοκιμών οι οποίοι λάμβαναν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστές H<sub>2</sub> ήταν συγκρίσιμα με εκείνα όσων δεν λάμβαναν αυτά τα αντιόξινα. Συνεπώς δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας με τη χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστών H<sub>2</sub>.

Όλες οι μελέτες αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν σε ενήλικες.

**Πίνακας 3**  
**Φαρμακοκινητικά Δεδομένα Αλληλεπίδρασης σε Ενήλικες**

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση
<b>ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ</b>		
<i>Αναστολείς Πρωτεασών (PI)</i>		
<b>αταζαναβίρη /ριτοναβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 41 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 77 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (UGT1A1 αναστολή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης.
<b>τιπραναβίρη /ριτοναβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 24 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 55 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης.
<i>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)</i>		
<b>εφαβιρένζη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 36 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 21 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης.
<b>ετραβιρίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 10 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 34 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (UGT1A1 επαγωγή)  ετραβιρίνη AUC ↑ 10 % ετραβιρίνη C <sub>12hr</sub> ↑ 17 % ετραβιρίνη C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της ετραβιρίνης.

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία</b>	<b>Αλληλεπίδραση</b> (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	<b>Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση</b>
<i>Νουκλεοσιδικοί/τιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης</i>		
<b>φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 49 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 3 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)  τενοφοβίρη AUC ↓ 10 % τενοφοβίρη C <sub>24hr</sub> ↓ 13 % τενοφοβίρη C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης.
<i>Αναστολείς CCR5</i>		
<b>maraviroc</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 37 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 28 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)  maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12hr</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή του maraviroc.
<b>ΑΝΤΙΗΚΑ ΗCV</b>		
<i>NS3/4A αναστολείς πρωτεασών (PI)</i>		
<b>μποσεπρεβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 4 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 25 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)	Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της μποσεπρεβίρης.
<b>ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ</b>		
<i>Αντιμυκοβακτηριακά</i>		
<b>ριφαμπικίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 40 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 61 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (UGT1A1 επαγωγή)	Η ριφαμπικίνη μειώνει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο του διπλασιασμού της δόσης της ραλτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση
<b>ΥΠΙΝΩΤΙΚΑ</b>		
<b>μιδαζολάμη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	μιδαζολάμη AUC ↓ 8 % μιδαζολάμη C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της μιδαζολάμης.  Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη δεν είναι επαγωγέας ή αναστολέας του CYP3A4, και γι' αυτό η ραλτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4.
<b>ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ ΚΑΤΙΟΝΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ</b>		
<b>αντιόξινο αργιλίου υδροξειδίου και μαγνησίου υδροξειδίου</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 49 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 63 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 ώρες πριν τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 51 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 56 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 ώρες μετά τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 30 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 57 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 ώρες πριν τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 13 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 50 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 ώρες μετά τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 11 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 49 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (χηλίωση των κατιόντων των μετάλλων)	Τα αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και μαγνήσιο μειώνουν τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο δεν συνιστάται.
<b>αντιόξινο ασβεστίου ανθρακικό</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 55 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 32 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (χηλίωση των κατιόντων των μετάλλων)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της ραλτεγκραβίρης.
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ Η2 ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</b>		



Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση
<b>ομεπραζόλη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 37 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 24 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (αυξημένη διαλυτότητα)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της ραλτεγκραβίρης.
<b>φαμοτιδίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 44 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 6 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (αυξημένη διαλυτότητα)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της ραλτεγκραβίρης.
<b>ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
<b>Αιθινυλοιστραδιόλη</b> <b>Νορελγεστρομίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	Αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 2 % Αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>max</sub> ↑ 6 % Νορελγεστρομίνη AUC ↑ 14 % Νορελγεστρομίνη C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή των ορμονικών αντισυλληπτικών (με βάση τα οιστρογόνα και/ή την προγεστερόνη).
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>		
<b>μεθαδόνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	μεθαδόνη AUC ↔ μεθαδόνη C <sub>max</sub> ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της μεθαδόνης.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση των μασώμενων δισκίων ραλτεγκραβίρης σε έγκυες γυναίκες. Ένας περιορισμένος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (μεταξύ 300-1.000 εκβάσεις εγκυμοσύνης από την έκθεση του πρώτου τριμήνου) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη δυσμορφίας ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό από τη χρήση ραλτεγκραβίρης 400 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων δύο φορές ημερησίως. Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Τα μασώμενα δισκία ραλτεγκραβίρης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Βλέπε παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις.

##### *Μητρώο Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή Θεραπεία*

Για την παρακολούθηση των τελικών επιδράσεων σε μητέρα και έμβρυο ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε ακουσίως ραλτεγκραβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης, έχει δημιουργηθεί ένα Μητρώο Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή Θεραπεία. Συστήνεται στους ιατρούς να καταγράφουν τις ασθενείς σε αυτό το μητρώο.

Ως γενικός κανόνας στην απόφαση της χρήσης αντιρετροϊκών παραγόντων στη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια στη μείωση του κινδύνου της κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογνήντο, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο δεδομένα από τα πειραματόζωα όσο και από την κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες ώστε να χαρακτηριστεί η ασφάλεια στο έμβρυο.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ραλτεγκραβίρη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν καταδείξει απέκκριση της ραλτεγκραβίρης/των μεταβολιτών στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η ραλτεγκραβίρη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ως γενικός κανόνας, συνιστάται οι μητέρες με λοίμωξη από τον ιό HIV να μη θηλάζουν τα μωρά τους, ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε δόσεις έως 600 mg/kg/ημέρα, οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα 3 φορές μεγαλύτερη έκθεση από την έκθεση με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Έχει αναφερθεί ζάλη σε ορισμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη. Η ζάλη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα ορισμένων ασθενών να οδηγούν και να χειρίζονται μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4.8).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκε ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως, σε συνδυασμό με σταθερά ή βελτιστοποιημένα βασικά θεραπευτικά σχήματα, σε ενήλικες που δεν είχαν λάβει (N=547) και που είχαν λάβει (N=462) προηγούμενη αγωγή, επί έως 96 εβδομάδες. Επιπλέον 531 ενήλικες που δεν είχαν λάβει αγωγή, έχουν λάβει ραλτεγκραβίρη 1.200 mg μία φορά ημερησίως με εμπρισιταβίνη και φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης επί έως 96 εβδομάδες. Βλ. παράγραφο 5.1.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν κεφαλαλγία, ναυτία και κοιλιακό άλγος. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης και το εξάνθημα. Τα ποσοστά διακοπής της ραλτεγκραβίρης, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ήταν 5% ή μικρότερα σε κλινικές δοκιμές.

Η ραβδομύλωση ήταν μια όχι συχνά αναφερόμενη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως.

##### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενες αιτιολογικά με τη ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία [ΑΡΘ]), καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες που τεκμηριώθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, καταγράφονται παρακάτω ανά Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) και μη γνωστές (που δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	έρπης των γεννητικών οργάνων, θυλακίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απλός έρπης, λοίμωξη από ερπητοϊό, έρπης ζωστήρας, γρίπη, απόστημα του λεμφαδένα, μολυσματική τέρμινθος, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

<b>Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)</b>
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	θήλωμα του δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	αναιμία, σιδηροπενική αναιμία, άλγος λεμφαδένα, λεμφαδενοπάθεια, ουδετεροπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης, υπερευαισθησία στο φάρμακο, υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές Όχι συχνές	μειωμένη όρεξη καχεξία, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερφαγία, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία, διαταραχή του σωματικού λίπους
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές	μη φυσιολογικά όνειρα, αϋπνία, εφιάλτης, μη φυσιολογική συμπεριφορά, κατάθλιψη ψυχική διαταραχή, απόπειρα αυτοκτονίας, άγχος, συγχυτική κατάσταση, καταθλιπτική διάθεση, μείζων κατάθλιψη, αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου, μεταβολή της διάθεσης, κρίση πανικού, διαταραχές ύπνου, αυτοκτονικός ιδεασμός, αυτοκτονική συμπεριφορά (ιδιαίτερα σε ασθενείς με προ-υπάρχον ιστορικό ψυχιατρικής νόσου)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές	ζάλη, κεφαλαλγία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα αμνησία, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοητική διαταραχή, διαταραχή της προσοχής, ζάλη θέσης, δυσγευσία, υπερβολικός ύπνος, υπαισθησία, λήθαργος, διαταραχή της μνήμης, ημικρανία, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, υπνηλία, κεφαλαλγία από τάση, τρόμος, κακής ποιότητας ύπνος
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	διαταραχή της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές Όχι συχνές	ίλιγγος εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακές έκτακτες συστολές
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	έξαψη, υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	δυσφωνία, επίσταξη, ρινική συμφόρηση

<b>Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)</b>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές  Όχι συχνές	διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, διάρροια, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος, δυσπεψία  γαστρίτιδα, κοιλιακή δυσφορία, άλγος της άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή ευαισθησία, ορθοπρωκτική δυσφορία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, επιγαστρική δυσφορία, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, ερυγή, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, ουλίτιδα, γλωσσίτιδα, οδονοφαγία, οξεία παγκρεατίτιδα, πεπτικό έλκος, αιμορραγία πρωκτού
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα αλκοολική, ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές  Όχι συχνές	εξάνθημα  ακμή, αλωπεκία, δερματίτιδα τύπου ακμής, ξηροδερμία, ερύθημα, απίσχναση προσώπου, υπερεφίδρωση, λιποατροφία, επίκτητη λιποδυστροφία, λιποϋπερτροφία, νυκτερινοί ιδρώτες, κνήφη, κνησμός, γενικευμένος κνησμός, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα κνησμών, βλάβη δέρματος, κνίδωση, ξηροδερμία, σύνδρομο Stevens Johnson, σχετιζόμενο με φάρμακο Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	αρθραλγία, αρθρίτιδα, οσφυαλγία, λαγόνιο άλγος, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία, αυχεναλγία, οστεοπενία, πόνος των άκρων, τενοντίτιδα, ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα, νεφρολιθίαση, νυκτουρία, κύστη νεφρού, νεφρική δυσλειτουργία, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές  Όχι συχνές	εξασθένιση, κόπωση, πυρεξία  θωρακική δυσφορία, ρίγη, οίδημα προσώπου, λιπώδης ιστός αυξημένος, αίσθημα εκνευρισμού, αίσθημα κακουχίας, υπογνάθια μάζα, οίδημα περιφερικό, άλγος

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές  Όχι συχνές	αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, άτυπα λεμφοκύτταρα, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένα τριγλυκερίδια του αίματος, αυξημένη λιπάση, αυξημένη παγκρεατική αμυλάση στο αίμα  μειωμένος απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, μειωμένη λευκωματίνη του αίματος, αυξημένη αμυλάση του αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος, αυξημένη φωσφοκινάση κρεατίνης, αυξημένη γλυκόζη νηστείας αίματος, παρουσία γλυκόζης στα ούρα, αυξημένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, αυξημένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση, αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, παρουσία ερυθροκυττάρων στα ούρα, αυξημένη περίμετρος μέσης, αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	τυχαία υπερδοσολογία

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έχουν αναφερθεί καρκίνοι σε ασθενείς που ήδη είχαν λάβει θεραπεία και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία και ξεκίνησαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Οι τύποι και τα ποσοστά των συγκεκριμένων καρκίνων ήταν οι αναμενόμενοι σε έναν πληθυσμό με υψηλό βαθμό ανοσοανεπάρκειας. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε αυτές τις μελέτες ήταν παρόμοιος στις ομάδες που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη και στις ομάδες που λάμβαναν συγκριτικούς παράγοντες.

Παρατηρήθηκαν μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 2-4 ως προς την κινάση κρεατίνης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη. Έχουν αναφερθεί μυοπάθεια και ραβδομυόλυση. Να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που είχαν μυοπάθεια ή ραβδομυόλυση στο παρελθόν ή που έχουν οποιαδήποτε ζητήματα προδιάθεσης, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (CART). Η συχνότητά της είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής συνδυασμού (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειπόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα περιστατικά μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Για κάθε μία από τις ακόλουθες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες υπήρξε εμφάνιση ενός τουλάχιστον σοβαρού περιστατικού: έρπης των γεννητικών οργάνων, αναιμία, σύνδρομο ανοσολογικής

αποκατάστασης, κατάθλιψη, ψυχική διαταραχή, απόπειρα αυτοκτονίας, γαστρίτιδα, ηπατίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, τυχαία υπερδοσολογία.

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία, εξάνθημα, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε πιο συχνά με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη και δαρουναβίρη σε σύγκριση με εκείνα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη ή δαρουναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη. Εξάνθημα, το οποίο θεωρήθηκε από τον ερευνητή ως σχετιζόμενο με το φάρμακο, παρουσιάστηκε σε παρόμοια ποσοστά. Τα ποσοστά του εξανθήματος που αποδίδονται στην έκθεση (κάθε αιτιολογίας) ήταν 10,9, 4,2 και 3,8 ανά 100 ασθενείς-έτη, αντιστοίχως, και για το εξάνθημα που σχετίζεται με το φάρμακο ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ασθενείς-έτη αντιστοίχως. Τα εξανθήματα που παρουσιάστηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν ήπια έως μέτρια στη σοβαρότητα και δεν οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή της ηπατίτιδας C*

Σε κλινικές δοκιμές, υπήρχαν 79 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας B, 84 με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας C και 8 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας B και C, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με ραλτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες για τον HIV-1. Γενικά το προφίλ ασφαλείας της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας B και/ή ηπατίτιδας C ήταν παρόμοιο με αυτό των ασθενών χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας B και/ή ηπατίτιδας C, αν και τα ποσοστά μη φυσιολογικών τιμών των AST και ALT ήταν κάπως υψηλότερα στην υποομάδα με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B και /ή της ηπατίτιδας C.

Στις 96 εβδομάδες, στους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία, μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 2 ή υψηλότερου, που αντιπροσωπεύουν έναν βαθμό επιδείνωσης από την αρχική τιμή των AST, ALT ή της ολικής χολερυθρίνης, εμφανίστηκαν στο 29 %, 34 % και 13 % αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη και είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη, σε σύγκριση με το 11 %, 10 % και 9 % όλων των άλλων ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη. Στις 240 εβδομάδες, στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία, μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 2 ή υψηλότερου, που αντιπροσωπεύουν έναν βαθμό επιδείνωσης από την αρχική τιμή των AST, ALT ή της ολικής χολερυθρίνης, εμφανίστηκαν στο 22 %, 44 % και 17 % αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη και είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη, σε σύγκριση με το 13 %, 13 % και 5 % όλων των άλλων ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### *Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 18 ετών*

Η ραλτεγκραβίρη έχει μελετηθεί σε 126 παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 18 ετών με λοίμωξη HIV-1, που είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες στη μελέτη IMPAACT P1066 (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Από τους 126 ασθενείς, οι 96 έλαβαν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης.

Σε αυτά τα 96 παιδιά και εφήβους, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με το φάρμακο ανεπιθύμητων ενεργειών μέχρι την Εβδομάδα 48 ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενες με το φάρμακο κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες, δηλ. Βαθμού 3 ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, μη φυσιολογική συμπεριφορά και αύπνια. Ένας ασθενής παρουσίασε Βαθμού 2, σοβαρό, σχετιζόμενο με το φάρμακο αλλεργικό εξάνθημα.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενες με το φάρμακο μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 4 στην AST και Βαθμού 3 στην ALT, οι οποίες θεωρήθηκαν σοβαρές.

##### *Βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών*

Η ραλτεγκραβίρη έχει επίσης μελετηθεί σε 26, προσβεβλημένα από τον HIV-1, βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες στην IMPAACT P1066 (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Σε αυτά τα 26 βρέφη και νήπια, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με το φάρμακο ανεπιθύμητων ενεργειών έως και την Εβδομάδα 48 ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενο με το φάρμακο σοβαρό αλλεργικό εξάνθημα Βαθμού 3 που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

#### *Νεογνά Εκτεθειμένα στον HIV-1*

Στην IMPAACT P1110 (βλ. παράγραφο 5.2), τα νεογνά προς ένταξη ήταν τουλάχιστον 37 εβδομάδων κύησης και βάρους τουλάχιστον 2 kg. Δεκαέξι (16) νεογνά έλαβαν 2 δόσεις ISENTRESS τις πρώτες 2 εβδομάδες ζωής και 26 νεογνά έλαβαν 6 εβδομάδες ημερήσιας δοσολογίας. Όλα παρακολούθηθηκαν επί 24 εβδομάδες. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με το φάρμακο κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ υπήρξαν τρεις σχετιζόμενες με το φάρμακο εργαστηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες (εκ των οποίων μία ήταν παροδική ουδετεροπενία Βαθμού 4 σε ένα άτομο που λάμβανε αγωγή πρόληψης μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί (PMTCT) με ζιδοβουδίνη και δύο ήταν αυξήσεις της χολερυθρίνης (μία Βαθμού 1 και μία Βαθμού 2) που θεωρήθηκαν μη σοβαρές και μη χρήζουσες ειδικής θεραπείας).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν είναι διαθέσιμη συγκεκριμένη πληροφόρηση για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ραλτεγκραβίρη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμοστούν τα βασικά υποστηρικτικά μέτρα, π.χ. αφαίρεση του μη απορροφηθέντος υλικού από τον γαστρεντερικό σωλήνα, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης (συμπεριλαμβανομένης της λήψης ηλεκτροκαρδιογραφήματος) και εφαρμογή υποστηρικτικής θεραπείας εάν απαιτείται. Πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι η ραλτεγκραβίρη διατίθεται για κλινική χρήση ως καλιούχο άλας. Ο βαθμός στον οποίο η ραλτεγκραβίρη είναι διυλίσιμη είναι άγνωστος.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιικά για συστηματική χορήγηση, άλλα αντιικά, Κωδικός ATC: J05AX08.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ραλτεγκραβίρη είναι αναστολέας της ιντεγκράσης η οποία μεταφέρει την αλυσίδα DNA του Ιού Ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV-1). Η ραλτεγκραβίρη αναστέλλει την καταλυτική δράση της ιντεγκράσης, ενός ενζύμου που κωδικοποιείται από τον HIV και απαιτείται για την ιική αντιγραφή. Η αναστολή της ιντεγκράσης προλαμβάνει την ομοιοπολικού δεσμού εισαγωγή ή ενσωμάτωση του γονιδιώματος HIV στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή. Το γονιδίωμα του HIV, το οποίο αποτυγχάνει να ενσωματωθεί, δεν μπορεί να κατευθύνει την παραγωγή νέων λοιμογόνων σωματιδίων του ιού και αναστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την ενσωμάτωση εμποδίζεται η εξάπλωση της λοίμωξης από τον ιό.

## Αντιική δράση *in vitro*

Η ραλτεγκραβίρη, σε συγκεντρώσεις  $31 \pm 20$  nM, οδήγησε σε 95 % αναστολή ( $IC_{95}$ ) της HIV-1 αντιγραφής (σε σχέση με μια χωρίς αγωγή καλλιέργεια που ήταν μολυσμένη από τον ιό) σε ανθρώπινες καλλιέργειες T-λεμφοκυττάρων μολυσμένες με την κυτταρική σειρά με ενσωματωμένη την παραλλαγή H9ΠΒ του HIV-1. Επιπρόσθετα, η ραλτεγκραβίρη ανέστειλε την αντιγραφή του ιού σε καλλιέργειες ανθρώπινων, ενεργοποιημένων με μιτογόνο, μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος, μολυσμένων με ποικίλα πρωτογενή κλινικά απομονωμένα στελέχη του HIV-1, συμπεριλαμβανομένων απομονωμένων στελεχών από 5 μη-B υπότυπους και απομονωμένων στελεχών ανθεκτικών στους αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και στους αναστολείς πρωτεάσης. Σε μια μέτρηση της λοίμωξης ενός κύκλου, η ραλτεγκραβίρη ανέστειλε τη λοίμωξη από 23 HIV απομονωμένα στελέχη, τα οποία αντιπροσώπευαν 5 μη-B υπότυπους και 5 κυκλοφορούσες ανασυνδυασμένες μορφές με τιμές  $IC_{50}$  κυμαινόμενες από 5 έως 12 nM.

## Αντοχή

Οι περισσότεροι ιοί που απομονώθηκαν από ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική ανεπάρκεια στη ραλτεγκραβίρη είχαν αντοχή υψηλού βαθμού στη ραλτεγκραβίρη που προέκυψε από την εμφάνιση δύο ή περισσότερων μεταλλάξεων στην ιντεγκράση. Οι περισσότεροι είχαν χαρακτηριστική μετάλλαξη στο αμινοξύ 155 (N155 άλλαξε σε H), στο αμινοξύ 148 (Q148 άλλαξε σε H, K ή R), ή στο αμινοξύ 143 (Y143 άλλαξε σε H, C ή R) μαζί με μία ή περισσότερες επιπρόσθετες μεταλλάξεις της ιντεγκράσης (π.χ., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Αυτές οι χαρακτηριστικές μεταλλάξεις μείωσαν την ιική ευαισθησία στη ραλτεγκραβίρη και η προσθήκη άλλων μεταλλάξεων οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της ευαισθησίας στη ραλτεγκραβίρη. Παράγοντες που μείωσαν την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής συμπεριλάμβαναν χαμηλό αρχικό ιικό φορτίο και χρήση άλλων ενεργών αντιρετροϊκών παραγόντων. Μεταλλάξεις που προσδίδουν αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, γενικά προσδίδουν επίσης αντοχή στον αναστολέα της μεταφοράς κλώνων ιντεγκράσης elvitegravir. Μεταλλάξεις στο αμινοξύ 143 προσδίδουν μεγαλύτερη αντοχή στη ραλτεγκραβίρη απ'ότι στο elvitegravir και η μετάλλαξη E92Q προσδίδει μεγαλύτερη αντοχή στο elvitegravir απ'ότι στη ραλτεγκραβίρη. Ιοί που υποκρύπτουν μία μετάλλαξη στο αμινοξύ 148, μαζί με μία ή περισσότερες άλλες μεταλλάξεις με αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, μπορεί να έχουν επίσης κλινικά σημαντική αντοχή στο dolutegravir.

## Κλινική εμπειρία

Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της ραλτεγκραβίρης βασίστηκε στις αναλύσεις των δεδομένων 96 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2, Πρωτόκολλα 018 και 019) σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή και στην ανάλυση των δεδομένων από μια 240 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα δοκιμή (STARTMRK, Πρωτόκολλο 021) σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή.

## Αποτελεσματικότητα

### *Ενήλικες ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία*

Οι BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2 (πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές) αξιολόγησαν την ασφάλεια και αντιρετροϊκή δράση της ραλτεγκραβίρης 400 mg, δύο φορές ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBT) σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, ηλικίας 16 ετών ή άνω, με επιβεβαιωμένη αντοχή σε τουλάχιστον 1 φάρμακο από κάθε μία από τις 3 κατηγορίες (NRTIs, NNRTIs, PIs) αντιρετροϊκής αγωγής. Πριν την τυχαιοποίηση, η OBT επιλέχθηκε από τον ερευνητή σύμφωνα με το ιστορικό προηγούμενης θεραπείας του ασθενούς, καθώς και με βάση τον αρχικό γονοτυπικό και φαινοτυπικό έλεγχο για αντοχή στον ιό.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (φύλο, ηλικία και φυλή) και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη 400 mg, δύο φορές ημερησίως και



εικονικό φάρμακο. Είχε προηγηθεί έκθεση των ασθενών σε διάμεση τιμή 12 αντιρετροϊκών για διάμεσο χρονικό διάστημα 10 ετών. Μια διάμεση τιμή 4 ΑΡΘ χρησιμοποιήθηκε στην ΟΒΤ.

*Αποτελέσματα από αναλύσεις 48 εβδομάδων και 96 εβδομάδων*

Τα διατηρούμενα αποτελέσματα (Εβδομάδα 48 και Εβδομάδα 96) για τους ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης 400 mg, δύο φορές ημερησίως από τις συγκεντρωτικές μελέτες BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2 εμφανίζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4**  
**Έκβαση αποτελεσματικότητας κατά τις Εβδομάδες 48 και 96**

BENCHMRK 1 και 2 Συγκεντρωτικά	48 Εβδομάδες		96 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + ΟΒΤ (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + ΟΒΤ (N = 237)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + ΟΒΤ (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + ΟΒΤ (N = 237)
<b>Ποσοστό HIV-RNA &lt; 400 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Βαθμός ευαισθησίας (GSS) <sup>§</sup>				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 και άνω	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Ποσοστό HIV-RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Βαθμός ευαισθησίας (GSS) <sup>§</sup>				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 και άνω	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

BENCHMRK 1 και 2 Συγκεντρωτικά	48 Εβδομάδες		96 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 Κυττάρων (95 % CI), κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Βαθμός ευαισθησίας (GSS) <sup>§</sup>				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 και άνω	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Μη-ολοκληρώσαντες είναι η καταλογιζόμενη ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται ως αποτυχία μετέπειτα. Αναφέρεται το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση και το σχετιζόμενο 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI).

<sup>‡</sup> Για την ανάλυση μέσω προγνωστικών παραγόντων, η ιολογική αποτυχία προωθήθηκε για ποσοστό < 400 και 50 αντίγραφα/ml. Για τη μέση μεταβολή κυττάρων CD4, η πρόωθηση από την αρχική τιμή χρησιμοποιήθηκε για την ιολογική αποτυχία.

<sup>§</sup> Ο Βαθμός Γονοτυπικής Ευαισθησίας (GSS) προσδιορίστηκε ως το σύνολο των από στόματος χορηγούμενων ΑΡΘ στη βέλτιστη υποκειμένη θεραπεία (OBT) κατά την οποία το ικό στέλεχος στον ασθενή έδειξε γονοτυπική ευαισθησία σύμφωνα με τη δοκιμασία ελέγχου γονοτυπικής αντοχής. Η χρήση της ενφουβιτιδης στην OBT σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ενφουβιτιδίδη στο παρελθόν προσμετρήθηκε ως ένα ενεργό φάρμακο στην OBT. Παρομοίως, η χρήση της δαρουναβίρης στην OBT σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει δαρουναβίρη στο παρελθόν προσμετρήθηκε ως ένα ενεργό φάρμακο στην OBT.

Η ραλτεγκραβίρη πέτυχε ιολογική ανταπόκριση (θεωρώντας ότι: Μη Ολοκληρώσαντες=Αποτυχία) με HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml σε 61,7 % των ασθενών κατά την Εβδομάδα 16, σε 62,1 % κατά την Εβδομάδα 48 και σε 57,0 % κατά την Εβδομάδα 96. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν ιολογική επανεμφάνιση μεταξύ των εβδομάδων 16 και 96. Παράγοντες που σχετίζονται με την αποτυχία περιλαμβάνουν μεγάλο αρχικό ιικό φορτίο και OBT στην οποία δεν συμπεριελήφθη τουλάχιστον ένας ισχυρός δραστικός παράγοντας.

#### Μετάβαση σε ραλτεγκραβίρη

Κατά τις μελέτες SWITCHMRK 1 & 2 (Πρωτόκολλα 032 & 033) αξιολογήθηκαν οι ασθενείς με HIV λοίμωξη που λάμβαναν κατασταλτική θεραπεία (HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά τη διαλογή, σταθερό σχήμα > 3 μήνες) με λοπιναβίρη 200 mg (+) ριτοναβίρη 50 mg 2 δισκία δύο φορές ημερησίως μαζί με τουλάχιστον 2 νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να συνεχίσουν με λοπιναβίρη (+) ριτοναβίρη 2 δισκία δύο φορές ημερησίως (n=174 και n=178, αντίστοιχα) ή να αντικαταστήσουν τη λοπιναβίρη (+) ριτοναβίρη με ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (n=174 και n=176, αντίστοιχα). Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ιολογικής αποτυχίας δεν αποκλείστηκαν και δεν υπήρχε περιορισμός στον αριθμό των προηγούμενων αντιρετροϊκών θεραπειών.

Αυτές οι μελέτες τερματίστηκαν μετά την πρωταρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 24, επειδή απέτυχαν να καταδείξουν τη μη κατωτερότητα της ραλτεγκραβίρης έναντι της λοπιναβίρης (+) ριτοναβίρης. Και στις δύο μελέτες την Εβδομάδα 24, η καταστολή του HIV RNA σε λιγότερα από 50 αντίγραφα/ml διατηρήθηκε στο 84,4 % στην ομάδα της ραλτεγκραβίρης έναντι 90,6 % στην ομάδα της λοπιναβίρης (+) ριτοναβίρης, (Μη ολοκληρώσαντες = Αποτυχία). Βλέπε παράγραφο 4.4 σχετικά με την ανάγκη χορήγησης της ραλτεγκραβίρης με δύο άλλους δραστικούς παράγοντες.

### Ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία

Στη STARTMRK (πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή) αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αντιρετροϊκή δραστηριότητα της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως έναντι εφαιβιρένζης 600 mg κατά την κατάκλιση, σε συνδυασμό με εμτρισιταβίνη (+) φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με HIV RNA > 5.000 αντίγραφα/ml. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τα επίπεδα διαλογής του HIV RNA ( $\leq 50.000$  αντίγραφα/ml και > 50.000 αντίγραφα/ml) και την κατάσταση όσον αφορά την ηπατίτιδα Β ή C (θετική ή αρνητική).

Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών (φύλο, ηλικία και φυλή) και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ της ομάδας που λάμβανε ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως και της ομάδας που λάμβανε εφαιβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση.

### Αποτελέσματα αναλύσεων 48 εβδομάδων και 240 εβδομάδων

Με βάση το πρωταρχικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48 ήταν 241/280 (86,1 %) στην ομάδα που λάμβανε ραλτεγκραβίρη και 230/281 (81,9 %) στην ομάδα που λάμβανε εφαιβιρένζη. Η διαφορά των θεραπειών (ραλτεγκραβίρη – εφαιβιρένζη) ήταν 4,2 % με ένα σχετιζόμενο 95 % CI (-1,9, 10,3) τεκμηριώνοντας ότι η ραλτεγκραβίρη είναι μη κατώτερη από την εφαιβιρένζη (τιμή p για τη μη κατωτερότητα < 0,001). Την Εβδομάδα 240, η διαφορά των θεραπειών (ραλτεγκραβίρη – εφαιβιρένζη) ήταν 9,5 % με ένα σχετιζόμενο 95 % CI (1,7, 17,3). Οι εκβάσεις των Εβδομάδων 48 και 240 για τους ασθενείς που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως, από τη STARTMRK, παρατίθενται στον Πίνακα 5.

### Πίνακας 5

#### Έκβαση Αποτελεσματικότητας κατά τις Εβδομάδες 48 και 240

Μελέτη STARTMRK	48 Εβδομάδες		240 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαιβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαιβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)
<b>Ποσοστό HIV-RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 αντίγραφα /ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Υπότυπος ιού Κλάδου Β	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Κλάδου μη-B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)

Μελέτη STARTMRK	48 Εβδομάδες		240 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 Κυττάρων (95 % CI), κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Υπότυπος ιού Κλάδου Β	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Κλάδου μη-B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

<sup>†</sup> Μη-ολοκληρώσαντες είναι η καταλογιζόμενη ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται ως αποτυχία μετέπειτα. Αναφέρεται το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση και το σχετιζόμενο 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI).

<sup>‡</sup> Για την ανάλυση μέσω προγνωστικών παραγόντων, η ιολογική αποτυχία προωθήθηκε για ποσοστό < 50 και 400 αντίγραφα/ml. Για τη μέση μεταβολή κυττάρων CD4, η προώθηση από την αρχική τιμή χρησιμοποιήθηκε για την ιολογική αποτυχία.

Σημειώσεις: Η ανάλυση βασίζεται σε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα.  
Ραλτεγκραβίρη και εφαβιρένζη χορηγήθηκαν με εμπρισταβίνη (+) φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 18 ετών

Η IMPAACT P1066 είναι μια Φάσης I/II ανοιχτή, πολυκεντρική δοκιμή για την αξιολόγηση του φαρμακοκινητικού προφίλ, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αποτελεσματικότητας της ραλτεγκραβίρης σε παιδιά με λοίμωξη HIV. Σε αυτήν τη μελέτη εντάχθηκαν 126 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 18 ετών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση την ηλικία, εντάσσοντας πρώτα εφήβους και κατόπιν διαδοχικά νεαρότερης ηλικίας παιδιά. Οι ασθενείς έλαβαν είτε το δισκίο των 400 mg (ηλικία 6 έως 18 ετών) ή το μασώμενο δισκίο (ηλικία 2 έως λιγότερο από 12 ετών). Η ραλτεγκραβίρη χορηγήθηκε με ένα βελτιστοποιημένο βασικό δοσολογικό σχήμα.

Το στάδιο εύρεσης της δόσης έναρξης περιελάμβανε εντατική φαρμακοκινητική αξιολόγηση. Η επιλογή της δόσης βασίστηκε στην επίτευξη παρόμοιας έκθεσης στη ραλτεγκραβίρη στο πλάσμα και ελάχιστων συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες και στην αποδεκτή βραχυπρόθεσμη ασφάλεια. Μετά την επιλογή της δόσης, επιπλέον ασθενείς εντάχθηκαν στην αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας, ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας. Από τους 126 ασθενείς, οι 96 ασθενείς έλαβαν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.2).

**Πίνακας 6**  
**Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας και Έκβαση Αποτελεσματικότητας στις**  
**Εβδομάδες 24 και 48 από την IMPAACT P1066 (ηλικία 2 έως 18 ετών)**

Παράμετρος	Τελική δόση πληθυσμού	
	N=96	
<b>Δημογραφικά</b>		
Ηλικία (έτη), διάμεση [εύρος]	13 [2 – 18]	
Φύλο Άρρεν	49 %	
Φυλή		
Καυκάσιοι	34 %	
Μαύροι	59 %	
<b>Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα ( $\log_{10}$ αντίγραφα/ml), μέση τιμή [εύρος]	4,3 [2,7 - 6]	
Αριθμός CD4 κυττάρων (κύτταρα/ $\text{mm}^3$ ), διάμεσος [εύρος]	481 [0 – 2361]	
CD4 ποσοστό, διάμεσο [εύρος]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100.000 αντίγραφα/ml	8 %	
CDC HIV κατηγορία B ή C	59 %	
<b>Προηγούμενη Χρήση APΘ ανά Κατηγορία</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
<b>Ανταπόκριση</b>		
Επίτευξη $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNA πτώση από τη βασική τιμή αναφοράς ή <400 αντίγραφα/ml	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 48
Επίτευξη HIV RNA <50 αντίγραφα/ml	72 %	79 %
Μέσος αριθμός CD4 κυττάρων (%) αύξηση από τη βασική τιμή αναφοράς	54 %	57 %
	119 κύτταρα/ $\text{mm}^3$ (3,8 %)	156 κύτταρα/ $\text{mm}^3$ (4,6 %)

*Βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών*

Στην IMPAACT P1066 εντάχθηκαν επίσης προσβεβλημένα από τον HIV, βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών που είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία είτε ως πρόληψη μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί (PMTCT) και/ή ως συνδυασμό αντιρετροϊκής αγωγής για τη θεραπεία από τη λοίμωξη με HIV. Η ραλτεγκραβίρη χορηγήθηκε με τη μορφή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα ανεξάρτητα από την τροφή σε συνδυασμό με ένα βελτιστοποιημένο βασικό δοσολογικό σχήμα, το οποίο περιελάμβανε λοπιναβίρη μαζί με ριτοναβίρη στα δύο τρίτα των ασθενών.

## Πίνακας 7

Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας και Έκβαση Αποτελεσματικότητας στις Εβδομάδες 24 και 48 από την IMPAACT P1066 (ηλικία 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών)

Παράμετρος	N=26	
<b>Δημογραφικά</b>		
Ηλικία (εβδομάδες), διάμεση [εύρος]	28 [4 -100]	
Φύλο Άρρεν	65 %	
Φυλή		
Καυκάσιοι	8 %	
Μαύροι	85 %	
<b>Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα ( $\log_{10}$ αντίγραφα/ml), μέση τιμή [εύρος]	5,7 [3,1 - 7]	
Αριθμός CD4 κυττάρων (κύτταρα/ $\text{mm}^3$ ), διάμεσος [εύρος]	1.400 [131 -3.648]	
CD4 ποσοστό, διάμεσο [εύρος]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNA >100.000 αντίγραφα/ml	69 %	
CDC HIV κατηγορία B ή C	23 %	
<b>Προηγούμενη Χρήση APΘ ανά Κατηγορία</b>		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
<b>Ανταπόκριση</b>		
Επίτευξη $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNA πτώση από τη βασική τιμή αναφοράς ή <400 αντίγραφα/ml	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 48
	91 %	85 %
Επίτευξη HIV RNA <50 αντίγραφα/ml	43 %	53 %
Μέσος αριθμός CD4 κυττάρων (%) αύξηση από τη βασική τιμή αναφοράς	500 κύτταρα/ $\text{mm}^3$ (7,5 %)	492 κύτταρα/ $\text{mm}^3$ (7,8 %)
<b>Ιολογική αποτυχία</b>		
Μη ανταποκριθείς	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 48
	0	0
Υποτροπιάσας	0	4
Αριθμός ασθενών με διαθέσιμο γονότυπο*	0	2

\*Ένας ασθενής είχε μετάλλαξη στη θέση 155.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Όπως καταδείχθηκε σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις ραλτεγκραβίρης από στόματος σε κατάσταση νηστείας, η ραλτεγκραβίρη απορροφάται ταχέως με  $t_{\max}$  περίπου 3 ώρες μετά τη δόση. Η AUC και  $C_{\max}$  της ραλτεγκραβίρης αυξάνουν αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 mg έως 1.600 mg. Η  $C_{12\text{hr}}$  της ραλτεγκραβίρης αυξάνει αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 έως 800 mg και αυξάνει ελαφρώς λιγότερο αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 mg έως 1.600 mg. Δοσολογική αναλογία δεν έχει τεκμηριωθεί στους ασθενείς.

Σε δοσολογικό σχήμα 2 φορές ημερησίως, η φαρμακοκινητικά σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται ταχέως, περίπου εντός των 2 πρώτων ημερών δοσολογίας. Παρατηρείται χαμηλή έως καθόλου συσσώρευση στην AUC και  $C_{\max}$  και ένδειξη χαμηλής συσσώρευσης στη  $C_{12\text{hr}}$ . Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ραλτεγκραβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ραλτεγκραβίρη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Η ραλτεγκραβίρη χορηγήθηκε χωρίς να σχετίζεται με τη λήψη τροφής στις πιλοτικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε προσβεβλημένους από HIV ασθενείς. Χορήγηση πολλαπλών δόσεων της ραλτεγκραβίρης μετά από γεύμα μέτριο σε λιπαρά δεν επηρέασε την AUC της ραλτεγκραβίρης σε κλινικά σημαντικό βαθμό με μια αύξηση του 13 % σε σχέση με τη νηστεία. Η  $C_{12\text{hr}}$  της ραλτεγκραβίρης ήταν 66 % μεγαλύτερη και η  $C_{\max}$  ήταν 5 % μεγαλύτερη μετά από γεύμα μέτριο σε λιπαρά σε σχέση με τη νηστεία. Η χορήγηση ραλτεγκραβίρης μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αύξησε την AUC και τη  $C_{\max}$  περίπου κατά 2 φορές

και αύξησε τη  $C_{12\text{ hr}}$  κατά 4,1 φορές. Η χορήγηση ραλτεγκραβίρης μετά από γεύμα χαμηλό σε λιπαρά, μείωσε την AUC και τη  $C_{\text{max}}$  κατά 46 % και 52 % αντιστοίχως. Η  $C_{12\text{ hr}}$  ήταν βασικά αμετάβλητη. Η τροφή φαίνεται να αυξάνει τη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα σε σχέση με τη νηστεία.

Γενικά, παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης. Για τη  $C_{12\text{ hr}}$  που παρατηρήθηκε στη BENCHMRK 1 και 2, ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV) ήταν για τη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων = 212 % και ο CV για το ίδιο άτομο = 122 %. Οι αιτίες της μεταβλητότητας μπορεί να περιλαμβάνουν διαφορές στη συγχορήγηση με τροφή και ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων.

### Κατανομή

Η ραλτεγκραβίρη είναι περίπου κατά 83 % συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο για το εύρος των συγκεντρώσεων από 2 έως 10  $\mu\text{M}$ .

Η ραλτεγκραβίρη διαπέρασε εύκολα τον πλακούντα στους αρουραίους, όμως δεν διείσδυσε στον εγκέφαλο σε αξιολογη έκταση.

Σε δύο μελέτες σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη οι οποίοι έλαβαν 400 mg ραλτεγκραβίρης δύο φορές ημερησίως, η ραλτεγκραβίρη ανιχνεύθηκε εύκολα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Στην πρώτη μελέτη (n=18) η διάμεση συγκέντρωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν 5,8 % (εύρος 1 έως 53,5 %) της αντίστοιχης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Στη δεύτερη μελέτη (n=16), η διάμεση συγκέντρωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν 3 % (εύρος 1 έως 61 %) της αντίστοιχης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Αυτές οι διάμεσες αναλογίες ήταν κατά προσέγγιση 3 έως 6 φορές χαμηλότερες από το ελεύθερο κλάσμα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα.

### Βιομετασχηματισμός και απέκκριση

Ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ραλτεγκραβίρης είναι περίπου 9 ώρες, με μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής της  $\alpha$ -φάσης (~1 ώρα) που αναφέρεται στο μεγαλύτερο μέρος της AUC. Μετά από χορήγηση μιας από στόματος δόσης ραδιοσημασμένης ραλτεγκραβίρης, περίπου 51 και 32 % της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Στα κόπρανα, μόνο η ραλτεγκραβίρη ήταν παρούσα, το μεγαλύτερο ποσό της οποίας πιθανότατα προήλθε από την υδρόλυση του γλυκουρονιδίου της ραλτεγκραβίρης, που εκκρίθηκε στη χολή, όπως παρατηρήθηκε στα προκλινικά είδη. Δύο παράγοντες, ονομαστικά η ραλτεγκραβίρη και το γλυκουρονίδιο της ραλτεγκραβίρης, ανιχνεύθηκαν στα ούρα και αντιστοιχούσαν περίπου στο 9 και 23 % της δόσης, αντίστοιχα. Η κύρια κυκλοφορούσα ουσία ήταν η ραλτεγκραβίρη και αποτελούσε περίπου το 70 % της συνολικής ραδιενέργειας. Η υπόλοιπη ραδιενέργεια στο πλάσμα μετρήθηκε από το γλυκουρονίδιο της ραλτεγκραβίρης. Μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν ισομορφικοί-εκλεκτικοί χημικοί αναστολείς και cDNA-εκφρασμένες UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσες (UGT), έδειξαν ότι το UGT1A1 είναι το κυρίως ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον σχηματισμό του γλυκουρονιδίου της ραλτεγκραβίρης. Συνεπώς, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο κύριος μηχανισμός κάθαρσης της ραλτεγκραβίρης στους ανθρώπους είναι η γλυκουρονιδίωση μέσω του UGT1A1.

### UGT1A1 Πολυμορφισμός

Σε μια σύγκριση 30 ατόμων με \*28/\*28 γονότυπο με 27 άτομα με γονότυπο φυσικού τύπου, η μέση γεωμετρική αναλογία (90 % CI) της AUC ήταν 1,41 (0,96, 2,09) και η μέση γεωμετρική αναλογία της  $C_{12\text{ hr}}$  ήταν 1,91 (1,43, 2,55). Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν θεωρείται αναγκαία σε άτομα με μειωμένη UGT1A1 δραστηριότητα λόγω γενετικού πολυμορφισμού.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση μια μελέτη σύγκρισης των φαρμακοτεχνικών μορφών σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, το μασώμενο δισκίο και τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα έχουν υψηλότερη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα συγκριτικά με το δισκίο των 400 mg. Σε αυτήν τη μελέτη, η χορήγηση του μασώμενου δισκίου με γεύμα υψηλό σε λιπαρά οδήγησε σε μια μέση μείωση 6 % στην AUC, 62 % μείωση στη  $C_{\text{max}}$  και 188 % αύξηση στη  $C_{12\text{ hr}}$  σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

Χορήγηση του μασώμενου δισκίου με γεύμα υψηλό σε λιπαρά δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης σε κλινικά σημαντικό βαθμό και το μασώμενο δισκίο μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από την τροφή. Η επίδραση της τροφής στη φαρμακοτεχνική μορφή των κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα δεν μελετήθηκε.

Ο πίνακας 8 παρουσιάζει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους στο δισκίο των 400 mg, στο μασώμενο δισκίο και στα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα ανά σωματικό βάρος.

**Πίνακας 8**  
**Φαρμακοκινητικές Παράμετροι Ραλτεγκραβίρης IMPAACT P1066 Μετά τη Χορήγηση των Δόσεων στην Παράγραφο 4.2 (εξαιρουμένων των νεογνών)**

Σωματικό Βάρος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Δόση	N*	Γεωμετρικός μέσος όρος (%CV <sup>†</sup> ) AUC <sub>0-12hr</sub> (μM•hr)	Γεωμετρικός μέσος όρος (%CV <sup>†</sup> ) C <sub>12hr</sub> (nM)
≥ 25 kg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	400 mg δύο φορές ημερησίως	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Μασώμενο δισκίο	Δοσολογία με βάση το βάρος, βλέπε τον Πίνακα δόσεων 1	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 έως λιγότερο από 25 kg	Μασώμενο δισκίο	Δοσολογία με βάση το βάρος, βλέπε τον Πίνακα δόσεων 2	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 έως λιγότερο από 20 kg	Πόσιμο εναιώρημα	Δοσολογία με βάση το βάρος, βλέπε τον πίνακα δόσεων για τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Αριθμός ασθενών με εντατικά φαρμακοκινητικά (ΦΚ) αποτελέσματα στην τελική συνιστώμενη δόση.  
†Γεωμετρικός συντελεστής μεταβλητότητας.

#### Ηλικιωμένοι

Δεν περιγράφηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης σε υγιή άτομα και ασθενείς με λοίμωξη HIV-1, στο εύρος που μελετήθηκε (19 έως 84 ετών, με λίγα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών).

#### Φύλο, φυλή και ΔΜΣ

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές εξαιτίας του φύλου, της φυλής, ή του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) σε ενήλικες.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση του αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος αντιστοιχεί σε μια πολύ μικρή οδό αποβολής. Σε ενήλικες δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και υγιών ατόμων (βλ. παράγραφο 4.2). Επειδή δεν είναι γνωστός ο βαθμός διύλισης της ραλτεγκραβίρης, η χορήγηση δόσης πριν τη συνεδρία αιμοδιύλισης θα πρέπει να αποφεύγεται.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η ραλτεγκραβίρη απομακρύνεται πρωταρχικά με γλυκουρονιδίωση στο ήπαρ. Σε ενήλικες δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ασθενών με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και υγιών ατόμων. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχουν διεξαχθεί μη-κλινικές τοξικολογικές μελέτες συμπεριλαμβανομένων των συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας σε νεαρή ηλικία με ραλτεγκραβίρη σε ποντικούς,



αρουραίους, σκύλους και κουνέλια. Οι επιδράσεις των επιπέδων έκθεσης, αρκετά μεγαλύτερων από τα κλινικά επίπεδα έκθεσης, δεν υποδεικνύουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

### Μεταλλαξιγένεση

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις μεταλλαξιγένεσης ή γονοτοξικότητας σε δοκιμασίες *in vitro* μικροβιακής μεταλλαξιγένεσης (Ames), *in vitro* αναλύσεις διάσπασης του DNA με αλκαλική έκπλυση και *in vitro* και *in vivo* μελέτες χρωμοσωμικών εκτροπών.

### Καρκινογένεση

Μια μελέτη καρκινογένεσης με ραλτεγκραβίρη σε ποντικούς δεν έδειξε οποιαδήποτε πιθανότητα καρκινογένεσης. Στα μέγιστα επίπεδα δοσολογίας, 400 mg/kg/ημερησίως στα θηλυκά και 250 mg/kg/ημερησίως στα αρσενικά, η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με αυτή της κλινικής δοσολογίας των 400 mg δύο φορές ημερησίως. Σε αρουραίους, ταυτοποιήθηκαν όγκοι (καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα) της μύτης/του ρινοφάρυγγα με 300 και 600 mg/kg/ημερησίως σε θηλυκούς και 300 mg/kg/ημερησίως σε αρσενικούς. Αυτή η νεοπλασία μπορεί να προκαλείται από την τοπική εναπόθεση και/ή εισρόφιση του φαρμάκου στον βλεννογόνο της μύτης/ του ρινοφάρυγγα κατά τη διάρκεια χορήγησης σίτισης από το στόμα και επακόλουθου χρόνιου ερεθισμού και φλεγμονής. Είναι πιθανόν να είναι περιορισμένης σημασίας για την προοριζόμενη κλινική χρήση. Στα επίπεδα NOAEL, η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με αυτή της κλινικής δόσης των 400 mg δύο φορές ημερησίως. Οι πρότυπες μελέτες γονοτοξικότητας για την αξιολόγηση της μεταλλαξιγένεσης και της κλαστογένεσης ήταν αρνητικές.

### Αναπτυξιακή τοξικότητα

Η ραλτεγκραβίρη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια. Παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση της επίπτωσης υπεράριθμων πλευρών, μια διαφοροποίηση στην κανονική αναπτυξιακή διαδικασία, σε έμβρυα αρουραίων μητέρων οι οποίες εκτέθηκαν στη ραλτεγκραβίρη σε έκθεση περίπου 4,4 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στα 400 mg δύο φορές ημερησίως με βάση την AUC<sub>0-24 hr</sub>. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη σε έκθεση 3,4 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στα 400 mg δύο φορές ημερησίως με βάση την AUC<sub>0-24 hr</sub>. Παρόμοια ευρήματα δεν παρατηρήθηκαν σε κουνέλια.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Μασώμενο δισκίο 25 mg

- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
- Σουκραλόζη
- Σακχαρίνη νατριούχος
- Νάτριο κιτρικό διϋδρικό
- Μαννιτόλη
- Αμμώνιο μονογλυκυρριζινικό
- Σορβιτόλη (E420)
- Φρουκτόζη
- Βελτιωτικό γεύσης μπανάνα
- Βελτιωτικό γεύσης πορτοκάλι
- Άρωμα κάλυψης
- Ασπαρτάμη (E951)
- Κροσποβιδόνη, Τύπος A
- Νάτριο στεατυλοφουμαρικό
- Στεατικό μαγνήσιο
- Υπρομελλόζη 2910/6cP
- Πολυαιθυλενογλυκόλη/PEG 400

- Αιθυλοκυτταρίνη 20 cP
- Υδροξείδιο του αμμωνίου
- Τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας
- Ελαϊκό οξύ
- Σιδήρου οξείδιο κίτρινο

#### Μασώμενο δισκίο 100 mg

- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
- Σουκραλόζη
- Σακχαρίνη νατριούχος
- Νάτριο κιτρικό διϋδρικό
- Μαννιτόλη
- Αμμώνιο μονογλυκυρριζινικό
- Σορβιτόλη (E420)
- Φρουκτόζη
- Βελτιωτικό γεύσης μπανάνα
- Βελτιωτικό γεύσης πορτοκάλι
- Άρωμα κάλυψης
- Ασπαρτάμη (E951)
- Κροσποβιδόνη, Τύπος A
- Νάτριο στεατυλοφουμαρικό
- Στεατικό μαγνήσιο
- Υπρομελλόζη 2910/6cP
- Πολυαιθυλενογλυκόλη/PEG 400
- Αιθυλοκυτταρίνη 20 cP
- Υδροξείδιο του αμμωνίου
- Τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας
- Ελαϊκό οξύ
- Σιδήρου οξείδιο ερυθρό
- Σιδήρου οξείδιο κίτρινο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη με το αφυγραντικό μέσο για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα πολυπροπυλενίου ασφαλές για παιδιά, σφραγισμένη αεροστεγώς και με πήγμα οξειδίου του πυριτίου ως αφυγραντικό μέσο: 60 δισκία.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Δεκεμβρίου 2007  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Μαΐου 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ISENTRESS 100 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 100 mg ραλτεγκραβίρη (ως καλιούχος). Μετά την ανασύσταση το πόσιμο εναιώρημα έχει συγκέντρωση 10 mg ανά ml.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φακελλίσκος περιέχει περίπου: 0,5 mg φρουκτόζης, 1,5 mg σορβιτόλης και 4,7 mg σακχαρόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

Λευκή έως υπόλευκη, κοκκώδης κόνις που μπορεί να περιέχει κίτρινα ή μπεζ έως σκουρόχρωμα σωματίδια, σε έναν φακελλίσκο μίας χρήσεως.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ISENTRESS ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 5.1 και 5.2).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνει από έναν γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV.

#### Δοσολογία

Το ISENTRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες δραστικές αντιρετροϊκές θεραπείες (ΑΡΘ) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Λόγω του ότι οι φαρμακοτεχνικές μορφές έχουν διαφορετικά φαρμακοκινητικά προφίλ, δεν θα πρέπει να υποκαθίστανται ούτε τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα ούτε και τα μασώμενα δισκία με το δισκίο των 400 mg ή των 600 mg (βλ. παράγραφο 5.2). Τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα και τα μασώμενα δισκία δεν έχουν μελετηθεί σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 18 ετών) ή σε ενήλικες που έχουν προσβληθεί από τη λοίμωξη HIV.

#### *Νεογνά, Βρέφη και Νήπια*

Η δόση βασίζεται στο βάρος από τη γέννηση, όπως ορίζεται στον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2. Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν στα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα για όσο διάστημα το βάρος τους είναι κάτω από 20 kg.

Για ασθενείς που το βάρος τους είναι μεταξύ 11 και 20 kg μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα είτε τα μασώμενα δισκία όπως ορίζεται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 5.2). Αναφερθείτε στην ΠΧΠ του μασώμενου δισκίου για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης σε πρόωρα (<37 εβδομάδες κύησης) και χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση (<2.000 g) νεογνά δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε αυτόν τον πληθυσμό και δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις.

### Πίνακας 1

**Συνιστώμενη Δόση\* των Κοκκίων Για Πόσιμο Εναιώρημα και των Μασώμενων Δισκίων ISENTRESS σε Παιδιατρικούς Ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και βάρους 3 έως 25 kg**

Σωματικό Βάρος (kg)	Όγκος (Δόση) Εναιωρήματος προς Χορήγηση	Αριθμός Μασώμενων Δισκίων
3 έως λιγότερο από 4	2,5 ml (25 mg) δύο φορές ημερησίως	
4 έως λιγότερο από 6	3 ml (30 mg) δύο φορές ημερησίως	
6 έως λιγότερο από 8	4 ml (40 mg) δύο φορές ημερησίως	
8 έως λιγότερο από 11	6 ml (60 mg) δύο φορές ημερησίως	
11 έως λιγότερο από 14 <sup>†</sup>	8 ml (80 mg) δύο φορές ημερησίως	3 x 25 mg δύο φορές ημερησίως
14 έως λιγότερο από 20 <sup>†</sup>	10 ml (100 mg) δύο φορές ημερησίως	1 x 100 mg δύο φορές ημερησίως
20 έως λιγότερο από 25		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> δύο φορές ημερησίως

\*Η βασιζόμενη στο βάρος δοσολογική σύσταση για το μασώμενο δισκίο και για το πόσιμο εναιώρημα σε 10 ml ύδατος, βασίζεται σε περίπου 6 mg/kg/δόση δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).  
<sup>†</sup>Για βάρος μεταξύ 11 και 20 kg, μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε από τις δύο φαρμακοτεχνικές μορφές.  
Σημείωση: Τα μασώμενα δισκία είναι διαθέσιμα ως δισκία των 25 mg και 100 mg.  
<sup>‡</sup>Το μασώμενο δισκίο των 100 mg μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μέρη.

### Πίνακας 2

**Συνιστώμενη Δόση του Πόσιμου Εναιωρήματος ISENTRESS σε Τελειόμηνα Νεογνά (από τη Γέννηση έως ηλικίας 4 εβδομάδων [28 ημερών])\***

**Σημείωση:** Εάν η μητέρα έχει λάβει ISENTRESS 2-24 ώρες πριν τον τοκετό, η πρώτη δόση του βρέφους θα πρέπει να χορηγηθεί μεταξύ 24-48 ωρών μετά τη γέννηση.

Σωματικό Βάρος (kg)	Όγκος (Δόση) Εναιωρήματος προς Χορήγηση
<b>Από τη Γέννηση έως την 1η Εβδομάδα – Δοσολογία μία φορά ημερησίως<sup>†</sup></b>	
2 έως λιγότερα από 3	0,4 ml (4 mg) μία φορά ημερησίως
3 έως λιγότερα από 4	0,5 ml (5 mg) μία φορά ημερησίως
4 έως λιγότερα από 5	0,7 ml (7 mg) μία φορά ημερησίως
<b>Από την 1η έως την 4η Εβδομάδα – Δοσολογία δύο φορές ημερησίως<sup>‡</sup></b>	
2 έως λιγότερα από 3	0,8 ml (8 mg) δύο φορές ημερησίως
3 έως λιγότερα από 4	1 ml (10 mg) δύο φορές ημερησίως
4 έως λιγότερα από 5	1,5 ml (15 mg) δύο φορές ημερησίως

\* Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε πρόωρα νεογνά. Δεν συνιστάται η χρήση του ISENTRESS σε πρόωρα νεογνά.  
<sup>†</sup>Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται σε περίπου: 1,5 mg/kg/δόση.  
<sup>‡</sup>Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται σε περίπου: 3 mg/kg/δόση.

Η μέγιστη δόση πόσιμου εναιωρήματος είναι 100 mg δύο φορές ημερησίως.

Κάθε φακελλίσκος μίας χρήσης περιέχει 100 mg ραλτεγκραβίρη, η οποία θα πρέπει να διαλυθεί σε 10 ml νερού, ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 10 mg ανά ml (βλ. παράγραφο 6.6).

Πρόγραμμα επισκέψεων θα πρέπει να τηρείται από τον ασθενή επειδή η δοσολογία του ISENTRESS θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται καθώς το παιδί μεγαλώνει.

Επιπρόσθετες διαθέσιμες μορφές και περιεκτικότητες

Το ISENTRESS είναι επίσης διαθέσιμο σε δισκίο των 400 mg για χρήση σε ενήλικες, εφήβους και σε παιδιά βάρους τουλάχιστον 25 kg, τα οποία είναι ικανά να καταπιούν ένα δισκίο. Σε ασθενείς βάρους τουλάχιστον 25 kg που δεν είναι ικανοί να καταπιούν ένα δισκίο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης του μασώμενου δισκίου. Ανατρέξτε στις ΠΧΠ του δισκίου των 400 mg και του μασώμενου δισκίου για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία.

Το ISENTRESS είναι επίσης διαθέσιμο για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg), ως δισκίο των 600 mg που πρέπει να χορηγείται ως δόση των 1.200 mg άπαξ ημερησίως (δύο δισκία των 600 mg) για ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία ή για ασθενείς που είναι ιολογικά κατασταλαμένοι σε ένα αρχικό δοσολογικό σχήμα ISENTRESS 400 mg δύο φορές ημερησίως. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ του δισκίου των 600 mg για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία.

*Ηλικιωμένοι*

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της ραλτεγκραβίρης στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, το ISENTRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Γι' αυτό, το ISENTRESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα ISENTRESS μπορούν να χορηγηθούν με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Για λεπτομέρειες σχετικά με την παρασκευή και χορήγηση του εναιωρήματος, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Γενικά

Θα πρέπει να δίδονται οδηγίες στους ασθενείς ότι η παρούσα αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον ιό HIV και δεν έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει τη μετάδοση του HIV σε άλλους μέσω επαφής με το αίμα. Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η ραλτεγκραβίρη έχει σχετικά χαμηλό γενετικό φραγμό στην ανοχή. Γι' αυτό, εάν είναι δυνατόν, η ραλτεγκραβίρη θα πρέπει να χορηγείται με δύο άλλες δραστικές ΑΡΘ για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα ιολογικής ανεπάρκειας και η ανάπτυξη ανοχής (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία, τα δεδομένα της κλινικής μελέτης σχετικά με τη χρήση της ραλτεγκραβίρης είναι περιορισμένα ως προς τη χρήση σε συνδυασμό με δύο νουκλεοτιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) (εμτρισιταβίνη και φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης).

### Κατάθλιψη

Έχει αναφερθεί κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένων αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Επομένως, η ραλτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν υπάρχει απόδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν προσωρινή ή πλήρης διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και οι οποίοι λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Οστεονέκρωση

Αν και υπολογίζεται ότι η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κορτικοστεροειδών, κατανάλωσης αλκοόλ, σοβαρής ανοσοκαταστολής, υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού. Στους ασθενείς πρέπει να υποδεικνύεται να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάσουν πόνο της άρθρωσης, δυσκαμψία της άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

### Σύνδρομο ανοσολογικής επανενεργοποίησης

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά τον χρόνο έναρξης της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού (CART), μπορεί να εκδηλωθεί μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειπόμενα ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Συνήθως, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή εστιακές μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις και η πνευμονία προκαλούμενη από *Pneumocystis jiroveci* (παλαιότερα γνωστή ως *Pneumocystis carinii*). Οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής θα πρέπει να εκτιμώνται και να χορηγείται θεραπεία όταν είναι απαραίτητο.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

## Αντιόξινα

Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα αργιλίου και μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα αργιλίου και/ή μαγνησίου δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

## Ριφαμπικίνη

Πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ισχυρούς επαγωγείς της γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσης της διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1 (π.χ. ριφαμπικίνη). Η ριφαμπικίνη μειώνει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η επίδραση στην αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο του διπλασιασμού της δόσης της ραλτεγκραβίρη σε ενήλικες. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να οδηγούν στη συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ριφαμπικίνη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.5).

## Μυοπάθεια και ραβδομύωση

Έχει αναφερθεί μυοπάθεια και ραβδομύωση. Εφιστάται προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς που είχαν μυοπάθεια ή ραβδομύωση στο παρελθόν ή έχουν οποιαδήποτε ζητήματα που προδιαθέτουν, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

## Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές, δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καθώς και μοιραίες δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ραλτεγκραβίρη, στις περισσότερες περιπτώσεις ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με αυτές τις αντιδράσεις. Αυτές περιλαμβάνουν περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν επίσης αναφερθεί και χαρακτηρίζονται από εξάνθημα, ιδιοσυγκρασιακά ευρήματα και μερικές φορές δυσλειτουργία οργάνων περιλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας. Διακόψτε τη ραλτεγκραβίρη και άλλους ύποπτους παράγοντες αμέσως μόλις παρουσιαστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας (που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από πυρετό, γενικό αίσθημα κακουχίας, κόπωση, πόνους στους μύες ή στις αρθρώσεις, φλύκταινες, στοματικές αλλοιώσεις, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, αγγειοοίδημα). Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της κλινικής κατάστασης περιλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών και έναρξη της κατάλληλης θεραπείας. Καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας της ραλτεγκραβίρης ή άλλων ύποπτων παραγόντων μετά την εμφάνιση του σοβαρού εξανθήματος μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αντίδραση.

## Εξάνθημα

Παρουσιάστηκε εξάνθημα πολύ συχνότερα σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει θεραπεία με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη και δαρουναβίρη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη ή δαρουναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη (βλ. παράγραφο 4.8).

## Φρουκτόζη/Σακχαρόζη

Τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα ISENTRESS περιέχουν φρουκτόζη, σορβιτόλη και σακχαρόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως δυσανεξία στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη δεν είναι υπόστρωμα των ενζύμων του



κυτοχρώματος P450 (CYP), δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A, δεν αναστέλλει τις UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσες (UGTs) 1A1 και 2B7, δεν επάγει το CYP3A4 και δεν αναστέλλει τη μεταφορά μέσω της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Βάσει αυτών των δεδομένων, η ραλτεγκραβίρη δεν αναμένεται να έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης.

Βάσει των *in vitro* και *in vivo* μελετών, η ραλτεγκραβίρη απομακρύνεται κυρίως μεταβολιζόμενη δια της οδού γλυκουρονιδίωσης μέσω του UGT1A1.

Παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης τόσο ανάμεσα σε διαφορετικούς ασθενείς όσο και για κάθε έναν συγκεκριμένο ασθενή.

#### Επίδραση της ραλτεγκραβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η ραλτεγκραβίρη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ετραβιρίνης, του μαγανίσιου, της φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης, των ορμονικών αντισυλληπτικών, της μεθαδόνης, της μιδαζολάμης ή της μποσεπρεβίρης.

Σε ορισμένες μελέτες, η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με δαρουναβίρη είχε ως αποτέλεσμα μια μέτρια μείωση στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. Ο μηχανισμός για αυτή την επίδραση είναι άγνωστος. Ωστόσο, η επίδραση της ραλτεγκραβίρης στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα, δεν εμφανίζεται να είναι κλινικά σημαντική.

#### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης

Δεδομένου ότι η ραλτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του UGT1A1, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συγχορηγείται η ραλτεγκραβίρη με ισχυρούς επαγωγείς του UGT1A1 (π.χ. ριφαμπικίνη). Η ριφαμπικίνη μειώνει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, ενώ η επίπτωση στην αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης είναι άγνωστη. Παρόλα αυτά, εάν η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη είναι αναπόφευκτη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διπλασιασμού της δόσης της ραλτεγκραβίρης σε ενήλικες. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να οδηγούν στη συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ριφαμπικίνη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.4). Η επίδραση άλλων ισχυρών επαγωγέων σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα, όπως φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη, στην UGT1A1, είναι άγνωστη. Λιγότερο ισχυροί επαγωγείς (π.χ. εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, ετραβιρίνη, ριφαμπουτίνη, γλυκοκορτικοειδή, υπερικό (St. John's wort), πιογλιταζόνη) μπορεί να χρησιμοποιηθούν με τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης.

Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι είναι ισχυροί αναστολείς του UGT1A1 (π.χ. αταζαναβίρη) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Λιγότερο ισχυροί αναστολείς του UGT1A1 (π.χ. ινδιναβίρη, σακουΐναβίρη) μπορεί επίσης να αυξήσουν τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με την αταζαναβίρη. Επιπλέον, η φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, ωστόσο ο μηχανισμός αυτής της επίδρασης είναι άγνωστος (βλ. Πίνακα 3). Από τις κλινικές δοκιμές, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών χρησιμοποίησε αταζαναβίρη και/ή φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης, δύο παράγοντες που οδηγούν σε αυξήσεις των επιπέδων της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, στα βελτιστοποιημένα βασικά δοσολογικά σχήματα. Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη και/ή φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης ήταν γενικά παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας των ασθενών στους οποίους δεν χορηγήθηκαν αυτοί οι παράγοντες. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα που περιέχουν δισθενή κατίοντα μετάλλων μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της ραλτεγκραβίρης μέσω της χηλίωσης, με αποτέλεσμα μια μείωση των επιπέδων της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η λήψη ενός αντιόξινου αργιλίου και μαγνησίου εντός 6 ωρών από τη χορήγηση της ραλτεγκραβίρης μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Επομένως, η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο δεν συνιστάται. Συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ένα αντιόξινο ασβεστίου ανθρακικού

μείωσε τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Ωστόσο, αυτή η αλληλεπίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Επομένως, όταν η ραλτεγκραβίρη συγχωρηγείται με αντιόξινα που περιέχουν ασβέστιο ανθρακικό, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Η συγχωρήγηση της ραλτεγκραβίρης με άλλους παράγοντες που αυξάνουν το γαστρικό pH (π.χ., ομεπραζόλη και φαμοτιδίνη) μπορεί να αυξήσουν το ποσοστό απορρόφησης της ραλτεγκραβίρης και να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα (βλ. Πίνακα 3). Τα προφίλ ασφάλειας στην υποομάδα των ασθενών στη Φάση III των δοκιμών οι οποίοι λάμβαναν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστές H<sub>2</sub> ήταν συγκρίσιμα με εκείνα όσων δεν λάμβαναν αυτά τα αντιόξινα. Συνεπώς δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας με τη χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστών H<sub>2</sub>.

Όλες οι μελέτες αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν σε ενήλικες.

### Πίνακας 3 Φαρμακοκινητικά Δεδομένα Αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχωρήγηση
<b>ANTIPEΤΡΟΪΚΑ</b>		
<i>Αναστολείς Πρωτεασών (PI)</i>		
<b>αταζαναβίρη /ριτοναβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 41 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 77 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (UGT1A1 αναστολή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης.
<b>τιπραναβίρη /ριτοναβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 24 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 55 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης.
<i>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)</i>		
<b>εφαβιρένζη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 36 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 21 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης.
<b>ετραβιρίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 10 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 34 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (UGT1A1 επαγωγή)  ετραβιρίνη AUC ↑ 10 % ετραβιρίνη C <sub>12hr</sub> ↑ 17 % ετραβιρίνη C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της ετραβιρίνης.

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση
<i>Νουκλεοσιδικοί/τιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης</i>		
<b>φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 49 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↑ 3 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)  τενοφοβίρη AUC ↓ 10 % τενοφοβίρη C <sub>24hr</sub> ↓ 13 % τενοφοβίρη C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης.
<i>Αναστολείς CCR5</i>		
<b>maraviroc</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 37 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 28 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)  maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12hr</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή του maraviroc.

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία</b>	<b>Αλληλεπίδραση</b> (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	<b>Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση</b>
<b>ΑΝΤΙΗΚΑ ΗCV</b>		
<i>NS3/4A αναστολείς πρωτεασών (PI)</i>		
<b>μποσεπρεβίρη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 4 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 25 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)	Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της μποσεπρεβίρης.
<b>ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ</b>		
<i>Αντιμυκοβακτηριακά</i>		
<b>ριφαμπικίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 40 % ραλτεγκραβίρη C <sub>12hr</sub> ↓ 61 % ραλτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (UGT1A1 επαγωγή)	Η ριφαμπικίνη μειώνει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο του διπλασιασμού της δόσης της ραλτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>ΥΠΙΝΩΤΙΚΑ</b>		
<b>μιδαζολάμη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	μιδαζολάμη AUC ↓ 8 % μιδαζολάμη C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της μιδαζολάμης.  Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη δεν είναι επαγωγέας ή αναστολέας του CYP3A4, και γι' αυτό η ραλτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4.

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση
<b>ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ ΚΑΤΙΟΝΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ</b>		
<b>αντιόξινο αργιλίου υδροξειδίου και μαγνησίου υδροξειδίου</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	<p>ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 49 % ραλτεγκραβίρη C<sub>12hr</sub> ↓ 63 % ραλτεγκραβίρη C<sub>max</sub> ↓ 44 %</p> <p><u>2 ώρες πριν τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 51 % ραλτεγκραβίρη C<sub>12hr</sub> ↓ 56 % ραλτεγκραβίρη C<sub>max</sub> ↓ 51 %</p> <p><u>2 ώρες μετά τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 30 % ραλτεγκραβίρη C<sub>12hr</sub> ↓ 57 % ραλτεγκραβίρη C<sub>max</sub> ↓ 24 %</p> <p><u>6 ώρες πριν τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 13 % ραλτεγκραβίρη C<sub>12hr</sub> ↓ 50 % ραλτεγκραβίρη C<sub>max</sub> ↓ 10 %</p> <p><u>6 ώρες μετά τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 11 % ραλτεγκραβίρη C<sub>12hr</sub> ↓ 49 % ραλτεγκραβίρη C<sub>max</sub> ↓ 10 %</p> <p>(χηλίωση των κατιόντων των μετάλλων)</p>	<p>Τα αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και μαγνήσιο μειώνουν τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο δεν συνιστάται.</p>
<b>αντιόξινο ασβεστίου ανθρακικό</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	<p>ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 55 % ραλτεγκραβίρη C<sub>12hr</sub> ↓ 32 % ραλτεγκραβίρη C<sub>max</sub> ↓ 52 %</p> <p>(χηλίωση των κατιόντων των μετάλλων)</p>	<p>Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της ραλτεγκραβίρης.</p>
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ Η2 ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</b>		
<b>ομεπραζόλη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	<p>ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 37 % ραλτεγκραβίρη C<sub>12 hr</sub> ↑ 24 % ραλτεγκραβίρη C<sub>max</sub> ↑ 51 %</p> <p>(αυξημένη διαλυτότητα)</p>	<p>Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της ραλτεγκραβίρης.</p>
<b>φαμοτιδίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	<p>ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 44 % ραλτεγκραβίρη C<sub>12hr</sub> ↑ 6 % ραλτεγκραβίρη C<sub>max</sub> ↑ 60 %</p> <p>(αυξημένη διαλυτότητα)</p>	<p>Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της ραλτεγκραβίρης.</p>
<b>ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
<b>Αιθινυλοιστραδιόλη</b> <b>Νορελγεστρομίνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	<p>Αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 2 % Αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>max</sub> ↑ 6 % Νορελγεστρομίνη AUC ↑ 14 % Νορελγεστρομίνη C<sub>max</sub> ↑ 29 %</p>	<p>Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή των ορμονικών αντισυλληπτικών (με βάση τα οιστρογόνα και/ή την προγεστερόνη).</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>		
<b>μεθαδόνη</b> (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	μεθαδόνη AUC ↔ μεθαδόνη C <sub>max</sub> ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης ή της μεθαδόνης.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της ραλτεγκραβίρης κοκκία για πόσιμο εναιώρημα σε έγκυες γυναίκες. Ένας περιορισμένος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (μεταξύ 300-1.000 εκβάσεις εγκυμοσύνης από την έκθεση του πρώτου τριμήνου) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη δυσμορφίας ή τοξικότητας στο έμβryo/νεογνό από τη χρήση ραλτεγκραβίρης 400 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων δύο φορές ημερησίως. Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Τα κοκκία ραλτεγκραβίρης για πόσιμο εναιώρημα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo. Βλέπε παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις.

##### *Μητρών Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή Θεραπεία*

Για την παρακολούθηση των τελικών επιδράσεων σε μητέρα και έμβryo ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε ακουσίως ραλτεγκραβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης, έχει δημιουργηθεί ένα Μητρών Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή Θεραπεία. Συστήνεται στους ιατρούς να καταγράφουν τις ασθενείς σε αυτό το μητρώο.

Ως γενικός κανόνας στην απόφαση της χρήσης αντιρετροϊκών παραγόντων στη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια στη μείωση του κινδύνου της κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογέννητο, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο δεδομένα από τα πειραματόζωα όσο και από την κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες ώστε να χαρακτηριστεί η ασφάλεια στο έμβryo.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ραλτεγκραβίρη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν καταδείξει απέκκριση της ραλτεγκραβίρης/των μεταβολιτών στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η ραλτεγκραβίρη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ως γενικός κανόνας, συνιστάται οι μητέρες με λοίμωξη από τον ιό HIV να μη θηλάζουν τα μωρά τους, ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

##### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε δόσεις έως 600 mg/kg/ημέρα, οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα 3 φορές μεγαλύτερη έκθεση από την έκθεση με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Έχει αναφερθεί ζάλη σε ορισμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη. Η ζάλη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα ορισμένων ασθενών να οδηγούν και να χειρίζονται μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4.8).

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκε ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως, σε συνδυασμό με σταθερά ή βελτιστοποιημένα βασικά θεραπευτικά σχήματα, σε ενήλικες που δεν είχαν λάβει (N=547) και που είχαν λάβει (N=462) προηγούμενη αγωγή, επί έως 96 εβδομάδες. Επιπλέον 531 ενήλικες που δεν είχαν λάβει αγωγή, έχουν λάβει ραλτεγκραβίρη 1.200 mg μία φορά ημερησίως με εμπρισιταβίνη και φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης επί έως 96 εβδομάδες. Βλ. παράγραφο 5.1.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν κεφαλαλγία, ναυτία και κοιλιακό άλγος. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης και το εξάνθημα. Τα ποσοστά διακοπής της ραλτεγκραβίρης, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ήταν 5% ή μικρότερα σε κλινικές δοκιμές.

Η ραβδομύλωση ήταν μια όχι συχνά αναφερόμενη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως.

### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενες αιτιολογικά με τη ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία [ΑΡΘ]), καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες που τεκμηριώθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, καταγράφονται παρακάτω ανά Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) και μη γνωστές (που δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	έρπης των γεννητικών οργάνων, θυλακίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απλός έρπης, λοίμωξη από ερπητοϊό, έρπης ζωστήρας, γρίπη, απόστημα του λεμφαδένα, μολυσματική τέρμινθος, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	θήλωμα του δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	αναιμία, σιδηροπενική αναιμία, άλγος λεμφαδένα, λεμφαδενοπάθεια, ουδετεροπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης, υπερευαισθησία στο φάρμακο, υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές Όχι συχνές	μειωμένη όρεξη καχεξία, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπεργλυκαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερφαγία, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία, διαταραχή του σωματικού λίπους

<b>Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)</b>
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές  Όχι συχνές	μη φυσιολογικά όνειρα, αϋπνία, εφιάλτης, μη φυσιολογική συμπεριφορά, κατάθλιψη  ψυχική διαταραχή, απόπειρα αυτοκτονίας, άγχος, συγχυτική κατάσταση, καταθλιπτική διάθεση, μείζων κατάθλιψη, αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου, μεταβολή της διάθεσης, κρίση πανικού, διαταραχές ύπνου, αυτοκτονικός ιδεασμός, αυτοκτονική συμπεριφορά (ιδιαίτερα σε ασθενείς με προ-υπάρχον ιστορικό ψυχιατρικής νόσου)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές  Όχι συχνές	ζάλη, κεφαλαλγία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα  αμνησία, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοητική διαταραχή, διαταραχή της προσοχής, ζάλη θέσης, δυσγευσία, υπερβολικός ύπνος, υπαισθησία, λήθαργος, διαταραχή της μνήμης, ημικρανία, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, υπνηλία, κεφαλαλγία από τάση, τρόμος, κακής ποιότητας ύπνος
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	διαταραχή της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές  Όχι συχνές	ίλιγγος  εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακές έκτακτες συστολές
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	έξαψη, υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	δυσφωνία, επίσταξη, ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές  Όχι συχνές	διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, διάρροια, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος, δυσπεψία  γαστρίτιδα, κοιλιακή δυσφορία, άλγος της άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή ευαισθησία, ορθοπρωκτική δυσφορία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, επιγαστρική δυσφορία, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, ερυγή, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, ουλίτιδα, γλωσσίτιδα, οδονοφαγία, οξεία παγκρεατίτιδα, πεπτικό έλκος, αιμορραγία πρωκτού
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα αλκοολική, ηπατική ανεπάρκεια



Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Όχι συχνές	εξάνθημα  ακμή, αλωπεκία, δερματίτιδα τύπου ακμής, ξηροδερμία, ερύθημα, απίσχναση προσώπου, υπερεφίδρωση, λιποατροφία, επίκτητη λιποδυστροφία, λιπούπερτροφία, νυκτερινοί ιδρώτες, κνήφη, κνησμός, γενικευμένος κνησμός, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα κνησμούδες, βλάβη δέρματος, κνίδωση, ξηροδερμία, σύνδρομο Stevens Johnson, σχετιζόμενο με φάρμακο Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	αρθραλγία, αρθρίτιδα, οσφυαλγία, λαγόνιο άλγος, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία, αυχενάλγία, οστεοπενία, πόνος των άκρων, τενοντίτιδα, ραβδομύλωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα, νεφρολιθίαση, νυκτουρία, κύστη νεφρού, νεφρική δυσλειτουργία, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές Όχι συχνές	εξασθένιση, κόπωση, πυρεξία  θωρακική δυσφορία, ρίγη, οίδημα προσώπου, λιπώδης ιστός αυξημένος, αίσθημα εκνευρισμού, αίσθημα κακουχίας, υπογονάθια μάζα, οίδημα περιφερικό, άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Όχι συχνές	αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, άτυπα λεμφοκύτταρα, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένα τριγλυκερίδια του αίματος, αυξημένη λιπάση, αυξημένη παγκρεατική αμυλάση στο αίμα  μειωμένος απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, μειωμένη λευκοματίνη του αίματος, αυξημένη αμυλάση του αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος, αυξημένη φωσφοκινάση κρεατίνης, αυξημένη γλυκόζη αίματος νηστείας, παρουσία γλυκόζης στα ούρα, αυξημένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, αυξημένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση, αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, παρουσία ερυθροκυττάρων στα ούρα, αυξημένη περίμετρος μέσης, αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες Ραλτεγκραβίρη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη ΑΡΘ)
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	τυχαία υπερδοσολογία

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έχουν αναφερθεί καρκίνοι σε ασθενείς που ήδη είχαν λάβει θεραπεία και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία και ξεκίνησαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Οι τύποι και τα ποσοστά των συγκεκριμένων καρκίνων ήταν οι αναμενόμενοι σε έναν πληθυσμό με υψηλό βαθμό ανοσοανεπάρκειας. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε αυτές τις μελέτες ήταν παρόμοιος στις ομάδες που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη και στις ομάδες που λάμβαναν συγκριτικούς παράγοντες.

Παρατηρήθηκαν μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 2-4 ως προς την κινάση κρεατίνης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη. Έχουν αναφερθεί μυοπάθεια και ραβδομύωση. Να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που είχαν μυοπάθεια ή ραβδομύωση στο παρελθόν ή που έχουν οποιαδήποτε ζητήματα προδιάθεσης, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (CART). Η συχνότητά της είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής συνδυασμού (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειπόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα περιστατικά μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Για κάθε μία από τις ακόλουθες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες υπήρξε εμφάνιση ενός τουλάχιστον σοβαρού περιστατικού: έρπης των γεννητικών οργάνων, αναιμία, σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης, κατάθλιψη, ψυχική διαταραχή, απόπειρα αυτοκτονίας, γαστρίτιδα, ηπατίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, τυχαία υπερδοσολογία.

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία, εξάνθημα, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε πιο συχνά με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη και δαρουναβίρη σε σύγκριση με εκείνα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη ή δαρουναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη. Εξάνθημα, το οποίο θεωρήθηκε από τον ερευνητή ως σχετιζόμενο με το φάρμακο, παρουσιάστηκε σε παρόμοια ποσοστά. Τα ποσοστά του εξανθήματος που αποδίδονται στην έκθεση (κάθε αιτιολογίας) ήταν 10,9, 4,2 και 3,8 ανά 100 ασθενείς-έτη, αντιστοίχως, και για το εξάνθημα που σχετίζεται με το φάρμακο ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ασθενείς-έτη αντιστοίχως. Τα εξανθήματα που παρουσιάστηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν ήπια έως μέτρια στη σοβαρότητα και δεν οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β και/ή της ηπατίτιδας C*

Σε κλινικές δοκιμές, υπήρχαν 79 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β, 84 με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας C και 8 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β και C, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με ραλτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες για τον HIV-1. Γενικά το προφίλ ασφαλείας της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β και/ή ηπατίτιδας C ήταν παρόμοιο με αυτό των ασθενών χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας Β και/ή ηπατίτιδας C, αν και τα ποσοστά μη φυσιολογικών τιμών των AST και ALT ήταν κάπως υψηλότερα στην υποομάδα με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β και /ή της ηπατίτιδας C.

Στις 96 εβδομάδες, στους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία, μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 2 ή υψηλότερου, που αντιπροσωπεύουν έναν βαθμό επιδείνωσης από την αρχική τιμή των AST, ALT ή της ολικής χολερυθρίνης, εμφανίστηκαν στο 29 %, 34 % και 13 % αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη και είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη, σε σύγκριση με το 11 %, 10 % και 9 % όλων των άλλων ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη. Στις 240 εβδομάδες, στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία, μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 2 ή υψηλότερου, που αντιπροσωπεύουν έναν βαθμό επιδείνωσης από την αρχική τιμή των AST, ALT ή της ολικής χολερυθρίνης, εμφανίστηκαν στο 22 %, 44 % και 17 % αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη και είχαν συνυπάρχουσα λοίμωξη, σε σύγκριση με το 13 %, 13 % και 5 % όλων των άλλων ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 18 ετών*

Η ραλτεγκραβίρη έχει μελετηθεί σε 126 παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 18 ετών με λοίμωξη HIV-1, που είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες στη μελέτη IMPAACT P1066 (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Από τους 126 ασθενείς, οι 96 έλαβαν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης.

Σε αυτά τα 96 παιδιά και εφήβους, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με το φάρμακο ανεπιθύμητων ενεργειών μέχρι την Εβδομάδα 48 ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενες με το φάρμακο κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες, δηλ. Βαθμού 3 ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, μη φυσιολογική συμπεριφορά και αϋπνία. Ένας ασθενής παρουσίασε Βαθμού 2, σοβαρό, σχετιζόμενο με το φάρμακο αλλεργικό εξάνθημα.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενες με το φάρμακο μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές Βαθμού 4 στην AST και Βαθμού 3 στην ALT, οι οποίες θεωρήθηκαν σοβαρές.

#### *Βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών*

Η ραλτεγκραβίρη έχει επίσης μελετηθεί σε 26, προσβεβλημένα από τον HIV-1, βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες στην IMPAACT P1066 (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Σε αυτά τα 26 βρέφη και νήπια, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με το φάρμακο ανεπιθύμητων ενεργειών έως και την Εβδομάδα 48 ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενο με το φάρμακο σοβαρό αλλεργικό εξάνθημα Βαθμού 3 που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

#### *Νεογνά Εκτεθειμένα στον HIV-1*

Στην IMPAACT P1110 (βλ. παράγραφο 5.2), τα νεογνά προς ένταξη ήταν τουλάχιστον 37 εβδομάδων κύησης και βάρους τουλάχιστον 2 kg. Δεκαέξι (16) νεογνά έλαβαν 2 δόσεις ISENTRESS τις πρώτες 2 εβδομάδες ζωής και 26 νεογνά έλαβαν 6 εβδομάδες ημερήσιας δοσολογίας. Όλα παρακολούθηθηκαν επί 24 εβδομάδες. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με το φάρμακο κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ υπήρξαν τρεις σχετιζόμενες με το φάρμακο εργαστηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες (εκ των οποίων μία ήταν παροδική ουδετεροπενία Βαθμού 4 σε ένα άτομο που λάμβανε αγωγή πρόληψης μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί (PMTCT) με ζιδοβουδίνη και δύο ήταν αυξήσεις της χολερυθρίνης (μία Βαθμού 1 και μία Βαθμού 2) που θεωρήθηκαν μη σοβαρές και μη χρήζουσες ειδικής θεραπείας).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος

αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν είναι διαθέσιμη συγκεκριμένη πληροφόρηση για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ραλτεγκραβίρη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμοσθούν τα βασικά υποστηρικτικά μέτρα, π.χ. αφαίρεση του μη απορροφηθέντος υλικού από τον γαστρεντερικό σωλήνα, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης (συμπεριλαμβανομένης της λήψης ηλεκτροκαρδιογραφήματος) και εφαρμογή υποστηρικτικής θεραπείας εάν απαιτείται. Πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι η ραλτεγκραβίρη διατίθεται για κλινική χρήση ως καλιούχο άλας. Ο βαθμός στον οποίο η ραλτεγκραβίρη είναι διυλίσιμη είναι άγνωστος.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιικά για συστηματική χορήγηση, άλλα αντιικά, Κωδικός ATC: J05AX08.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ραλτεγκραβίρη είναι αναστολέας της ιντεγκράσης η οποία μεταφέρει την αλυσίδα DNA του Ιού Ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV-1). Η ραλτεγκραβίρη αναστέλλει την καταλυτική δράση της ιντεγκράσης, ενός ενζύμου που κωδικοποιείται από τον HIV και απαιτείται για την ιική αντιγραφή. Η αναστολή της ιντεγκράσης προλαμβάνει την ομοιοπολικού δεσμού εισαγωγή ή ενσωμάτωση του γονιδιώματος HIV στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή. Το γονιδίωμα του HIV, το οποίο αποτυγχάνει να ενσωματωθεί, δεν μπορεί να κατευθύνει την παραγωγή νέων λοιμογόνων σωματιδίων του ιού και αναστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την ενσωμάτωση εμποδίζεται η εξάπλωση της λοίμωξης από τον ιό.

#### Αντιική δράση *in vitro*

Η ραλτεγκραβίρη, σε συγκεντρώσεις  $31 \pm 20$  nM, οδήγησε σε 95 % αναστολή ( $IC_{95}$ ) της HIV-1 αντιγραφής (σε σχέση με μια χωρίς αγωγή καλλιέργεια που ήταν μολυσμένη από τον ιό) σε ανθρώπινες καλλιέργειες T-λεμφοκυττάρων μολυσμένες με την κυτταρική σειρά με ενσωματωμένη την παραλλαγή H9ΠΒ του HIV-1. Επιπρόσθετα, η ραλτεγκραβίρη ανέστειλε την αντιγραφή του ιού σε καλλιέργειες ανθρώπινων, ενεργοποιημένων με μιτογόνο, μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος, μολυσμένων με ποικίλα πρωτογενή κλινικά απομονωμένα στελέχη του HIV-1, συμπεριλαμβανομένων απομονωμένων στελεχών από 5 μη-B υπότυπους και απομονωμένων στελεχών ανθεκτικών στους αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και στους αναστολείς πρωτεάσης. Σε μια μέτρηση της λοίμωξης ενός κύκλου, η ραλτεγκραβίρη ανέστειλε τη λοίμωξη από 23 HIV απομονωμένα στελέχη, τα οποία αντιπροσώπευαν 5 μη-B υπότυπους και 5 κυκλοφορούσες ανασυνδυασμένες μορφές με τιμές  $IC_{50}$  κυμαινόμενες από 5 έως 12 nM.

#### Αντοχή

Οι περισσότεροι ιοί που απομονώθηκαν από ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική ανεπάρκεια στη ραλτεγκραβίρη είχαν αντοχή υψηλού βαθμού στη ραλτεγκραβίρη που προέκυψε από την εμφάνιση δύο ή περισσότερων μεταλλάξεων στην ιντεγκράση. Οι περισσότεροι είχαν χαρακτηριστική μετάλλαξη στο αμινοξύ 155 (N155 άλλαξε σε H), στο αμινοξύ 148 (Q148 άλλαξε σε H, K ή R), ή στο αμινοξύ 143 (Y143 άλλαξε σε H, C ή R) μαζί με μία ή περισσότερες επιπρόσθετες μεταλλάξεις της ιντεγκράσης (π.χ., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Αυτές οι χαρακτηριστικές μεταλλάξεις μείωσαν την ιική ευαισθησία στη ραλτεγκραβίρη και η προσθήκη άλλων μεταλλάξεων οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της ευαισθησίας στη ραλτεγκραβίρη. Παράγοντες που μείωσαν την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής συμπεριλάμβαναν χαμηλό αρχικό ιικό φορτίο και χρήση άλλων

ενεργών αντιρετροϊκών παραγόντων. Μεταλλάξεις που προσδίδουν αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, γενικά προσδίδουν επίσης αντοχή στον αναστολέα της μεταφοράς κλώνων ιντεγκράσης elvitegravir. Μεταλλάξεις στο αμινοξύ 143 προσδίδουν μεγαλύτερη αντοχή στη ραλτεγκραβίρη απ'ότι στο elvitegravir και η μετάλλαξη E92Q προσδίδει μεγαλύτερη αντοχή στο elvitegravir απ'ότι στη ραλτεγκραβίρη. Ιοί που υποκρύπτουν μία μετάλλαξη στο αμινοξύ 148, μαζί με μία ή περισσότερες άλλες μεταλλάξεις με αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, μπορεί να έχουν επίσης κλινικά σημαντική αντοχή στο dolutegravir.

### Κλινική εμπειρία

Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της ραλτεγκραβίρης βασίστηκε στις αναλύσεις των δεδομένων 96 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2, Πρωτόκολλα 018 και 019) σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή και στην ανάλυση των δεδομένων από μια 240 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα δοκιμή (STARTMRK, Πρωτόκολλο 021) σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή.

### Αποτελεσματικότητα

#### *Ενήλικες ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία*

Οι BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2 (πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές) αξιολόγησαν την ασφάλεια και αντιρετροϊκή δράση της ραλτεγκραβίρης 400 mg, δύο φορές ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBT) σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, ηλικίας 16 ετών ή άνω, με επιβεβαιωμένη αντοχή σε τουλάχιστον 1 φάρμακο από κάθε μία από τις 3 κατηγορίες (NRTIs, NNRTIs, PIs) αντιρετροϊκής αγωγής. Πριν την τυχαιοποίηση, η OBT επιλέχθηκε από τον ερευνητή σύμφωνα με το ιστορικό προηγούμενης θεραπείας του ασθενούς, καθώς και με βάση τον αρχικό γονοτυπικό και φαινοτυπικό έλεγχο για αντοχή στον ιό.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (φύλο, ηλικία και φυλή) και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη 400 mg, δύο φορές ημερησίως και εικονικό φάρμακο. Είχε προηγηθεί έκθεση των ασθενών σε διάμεση τιμή 12 αντιρετροϊκών για διάμεσο χρονικό διάστημα 10 ετών. Μια διάμεση τιμή 4 APΘ χρησιμοποιήθηκε στην OBT.

#### *Αποτελέσματα από αναλύσεις 48 εβδομάδων και 96 εβδομάδων*

Τα διατηρούμενα αποτελέσματα (Εβδομάδα 48 και Εβδομάδα 96) για τους ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης 400 mg, δύο φορές ημερησίως από τις συγκεντρωτικές μελέτες BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2 εμφανίζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4**  
**Έκβαση αποτελεσματικότητας κατά τις Εβδομάδες 48 και 96**

Παράμετρος	48 Εβδομάδες		96 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)
<b>Ποσοστό HIV-RNA &lt; 400 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Βαθμός ευαισθησίας (GSS) <sup>§</sup>				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 και άνω	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Ποσοστό HIV-RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Βαθμός ευαισθησίας (GSS) <sup>§</sup>				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 και άνω	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

BENCHMRK 1 και 2 Συγκεντρωτικά	48 Εβδομάδες		96 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 Κυττάρων (95 % CI), κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Βαθμός ευαισθησίας (GSS) <sup>§</sup>				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 και άνω	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Μη-ολοκληρώσαντες είναι η καταλογιζόμενη ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται ως αποτυχία μετέπειτα. Αναφέρεται το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση και το σχετιζόμενο 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI).

<sup>‡</sup> Για την ανάλυση μέσω προγνωστικών παραγόντων, η ιολογική αποτυχία προωθήθηκε για ποσοστό < 400 και 50 αντίγραφα/ml. Για τη μέση μεταβολή κυττάρων CD4, η προώθηση από την αρχική τιμή χρησιμοποιήθηκε για την ιολογική αποτυχία.

<sup>§</sup> Ο Βαθμός Γονοτυπικής Ευαισθησίας (GSS) προσδιορίστηκε ως το σύνολο των από στόματος χορηγούμενων APΘ στη βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBT) κατά την οποία το ικό στέλεχος στον ασθενή έδειξε γονοτυπική ευαισθησία σύμφωνα με τη δοκιμασία ελέγχου γονοτυπικής αντοχής. Η χρήση της ενφουβιρίτης στην OBT σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ενφουβιρίδη στο παρελθόν προσμετρήθηκε ως ένα ενεργό φάρμακο στην OBT. Παρομοίως, η χρήση της δαρουναβίρης στην OBT σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει δαρουναβίρη στο παρελθόν προσμετρήθηκε ως ένα ενεργό φάρμακο στην OBT.

Η ραλτεγκραβίρη πέτυχε ιολογική ανταπόκριση (θεωρώντας ότι: Μη Ολοκληρώσαντες=Αποτυχία) με HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml σε 61,7 % των ασθενών κατά την Εβδομάδα 16, σε 62,1 % κατά την Εβδομάδα 48 και σε 57,0 % κατά την Εβδομάδα 96. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν ιολογική επανεμφάνιση μεταξύ των εβδομάδων 16 και 96. Παράγοντες που σχετίζονται με την αποτυχία περιλαμβάνουν μεγάλο αρχικό ιικό φορτίο και OBT στην οποία δεν συμπεριελήφθη τουλάχιστον ένας ισχυρός δραστικός παράγοντας.

#### Μετάβαση σε ραλτεγκραβίρη

Κατά τις μελέτες SWITCHMRK 1 & 2 (Πρωτόκολλα 032 & 033) αξιολογήθηκαν οι ασθενείς με HIV λοίμωξη που λάμβαναν κατασταλτική θεραπεία (HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά τη διαλογή, σταθερό σχήμα > 3 μήνες) με λοπιναβίρη 200 mg (+) ριτοναβίρη 50 mg 2 δισκία δύο φορές ημερησίως μαζί με τουλάχιστον 2 νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να συνεχίσουν με λοπιναβίρη (+) ριτοναβίρη 2 δισκία δύο φορές ημερησίως (n=174 και n=178, αντίστοιχα) ή να αντικαταστήσουν τη λοπιναβίρη (+) ριτοναβίρη με ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (n=174 και n=176, αντίστοιχα). Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ιολογικής αποτυχίας δεν αποκλείστηκαν και δεν υπήρχε περιορισμός στον αριθμό των προηγούμενων αντιρετροϊκών θεραπειών.

Αυτές οι μελέτες τερματίστηκαν μετά την πρωταρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 24, επειδή απέτυχαν να καταδείξουν τη μη κατωτερότητα της ραλτεγκραβίρης έναντι της λοπιναβίρης (+) ριτοναβίρης. Και στις δύο μελέτες την Εβδομάδα 24, η καταστολή του HIV RNA σε λιγότερα από 50 αντίγραφα/ml διατηρήθηκε στο 84,4 % στην ομάδα της ραλτεγκραβίρης έναντι 90,6 % στην ομάδα της λοπιναβίρης (+) ριτοναβίρης, (Μη ολοκληρώσαντες = Αποτυχία).

Βλέπε παράγραφο 4.4 σχετικά με την ανάγκη χορήγησης της ραλτεγκραβίρης με δύο άλλους δραστικούς παράγοντες.

### Ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία

Στη STARTMRK (πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή) αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αντιρετροϊκή δραστηριότητα της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως έναντι εφαιβιρένζης 600 mg κατά την κατάκλιση, σε συνδυασμό με εμτρισιταβίνη (+) φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με HIV RNA > 5.000 αντίγραφα/ml. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τα επίπεδα διαλογής του HIV RNA ( $\leq 50.000$  αντίγραφα/ml και  $> 50.000$  αντίγραφα/ml) και την κατάσταση όσον αφορά την ηπατίτιδα Β ή C (θετική ή αρνητική).

Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών (φύλο, ηλικία και φυλή) και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ της ομάδας που λάμβανε ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως και της ομάδας που λάμβανε εφαιβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση.

### Αποτελέσματα αναλύσεων 48 εβδομάδων και 240 εβδομάδων

Με βάση το πρωταρχικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48 ήταν 241/280 (86,1 %) στην ομάδα που λάμβανε ραλτεγκραβίρη και 230/281 (81,9 %) στην ομάδα που λάμβανε εφαιβιρένζη. Η διαφορά των θεραπειών (ραλτεγκραβίρη – εφαιβιρένζη) ήταν 4,2 % με ένα σχετιζόμενο 95 % CI (-1,9, 10,3) τεκμηριώνοντας ότι η ραλτεγκραβίρη είναι μη κατώτερη από την εφαιβιρένζη (τιμή p για τη μη κατωτερότητα < 0,001). Την Εβδομάδα 240, η διαφορά των θεραπειών (ραλτεγκραβίρη – εφαιβιρένζη) ήταν 9,5 % με ένα σχετιζόμενο 95 % CI (1,7, 17,3). Οι εκβάσεις των Εβδομάδων 48 και 240 για τους ασθενείς που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως, από τη STARTMRK, παρατίθενται στον Πίνακα 5.

### Πίνακας 5

#### Έκβαση Αποτελεσματικότητας κατά τις Εβδομάδες 48 και 240

Μελέτη STARTMRK	48 Εβδομάδες		240 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαιβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαιβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)
<b>Ποσοστό HIV-RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml (95 % CI)</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Υπότυπος ιού Κλάδου Β	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Κλάδου μη-B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 Κυττάρων (95 % CI), κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>†</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 και ≤ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Υπότυπος ιού Κλάδου Β	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Κλάδου μη-B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)



Μελέτη STARTMRK	48 Εβδομάδες		240 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)
Παράμετρος				

† Μη-ολοκληρώσαντες είναι η καταλογιζόμενη ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται ως αποτυχία μετέπειτα. Αναφέρεται το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση και το σχετιζόμενο 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI).

‡ Για την ανάλυση μέσω προγνωστικών παραγόντων, η ιολογική αποτυχία προωθήθηκε για ποσοστό < 50 και 400 αντίγραφα/ml. Για τη μέση μεταβολή κυττάρων CD4, η προώθηση από την αρχική τιμή χρησιμοποιήθηκε για την ιολογική αποτυχία.

Σημειώσεις: Η ανάλυση βασίζεται σε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα.  
Ραλτεγκραβίρη και εφαβιρένζη χορηγήθηκαν με εμπρισταβίνη (+) φουμαρική δισοπροξίλη της τενοφοβίρης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 18 ετών

Η IMPAACT P1066 είναι μια Φάσης I/II ανοιχτή, πολυκεντρική δοκιμή για την αξιολόγηση του φαρμακοκινητικού προφίλ, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αποτελεσματικότητας της ραλτεγκραβίρης σε παιδιά με λοίμωξη HIV. Σε αυτήν τη μελέτη εντάχθηκαν 126 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 18 ετών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση την ηλικία, εντάσσοντας πρώτα εφήβους και κατόπιν διαδοχικά νεαρότερης ηλικίας παιδιά. Οι ασθενείς έλαβαν είτε το δισκίο των 400 mg (ηλικία 6 έως 18 ετών) ή το μασώμενο δισκίο (ηλικία 2 έως λιγότερο από 12 ετών). Η ραλτεγκραβίρη χορηγήθηκε με ένα βελτιστοποιημένο βασικό δοσολογικό σχήμα.

Το στάδιο εύρεσης της δόσης έναρξης περιελάμβανε εντατική φαρμακοκινητική αξιολόγηση. Η επιλογή της δόσης βασίστηκε στην επίτευξη παρόμοιας έκθεσης στη ραλτεγκραβίρη στο πλάσμα και ελάχιστων συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες και στην αποδεκτή βραχυπρόθεσμη ασφάλεια. Μετά την επιλογή της δόσης, επιπλέον ασθενείς εντάχθηκαν στην αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας, ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας. Από τους 126 ασθενείς, οι 96 ασθενείς έλαβαν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.2).

**Πίνακας 6**  
**Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας και Έκβαση Αποτελεσματικότητας στις**  
**Εβδομάδες 24 και 48 από την IMPAACT P1066 (ηλικία 2 έως 18 ετών)**

Παράμετρος	Τελική δόση πληθυσμού	
	N=96	
<b>Δημογραφικά</b>		
Ηλικία (έτη), διάμεση [εύρος]	13 [2 – 18]	
Φύλο Άρρεν	49 %	
Φυλή		
Καυκάσιοι	34 %	
Μαύροι	59 %	
<b>Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα ( $\log_{10}$ αντίγραφα/ml), μέση τιμή [εύρος]	4,3 [2,7 - 6]	
Αριθμός CD4 κυττάρων (κύτταρα/mm <sup>3</sup> ), διάμεσος [εύρος]	481 [0 – 2361]	
CD4 ποσοστό, διάμεσο [εύρος]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100.000 αντίγραφα/ml	8 %	
CDC HIV κατηγορία B ή C	59 %	
<b>Προηγούμενη Χρήση APΘ ανά Κατηγορία</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
<b>Ανταπόκριση</b>		
Επίτευξη $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNA πτώση από τη βασική τιμή αναφοράς ή <400 αντίγραφα/ml	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 48
Επίτευξη HIV RNA <50 αντίγραφα/ml	72 %	79 %
Μέσος αριθμός CD4 κυττάρων (%) αύξηση από τη βασική τιμή αναφοράς	54 %	57 %
	119 κύτταρα/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 κύτταρα/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

*Βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών*

Στην IMPAACT P1066 εντάχθηκαν επίσης προσβεβλημένα από τον HIV, βρέφη και νήπια ηλικίας 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών που είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία είτε ως πρόληψη μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί (PMTCT) και/ή ως συνδυασμό αντιρετροϊκής αγωγής για τη θεραπεία από τη λοίμωξη με HIV. Η ραλτεγκραβίρη χορηγήθηκε με τη μορφή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα ανεξάρτητα από την τροφή σε συνδυασμό με ένα βελτιστοποιημένο βασικό δοσολογικό σχήμα, το οποίο περιελάμβανε λοπιναβίρη μαζί με ριτοναβίρη στα δύο τρίτα των ασθενών.

## Πίνακας 7

Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας και Έκβαση Αποτελεσματικότητας στις Εβδομάδες 24 και 48 από την IMPAACT P1066 (ηλικία 4 εβδομάδων έως λιγότερο από 2 ετών)

Παράμετρος	N=26	
<b>Δημογραφικά</b>		
Ηλικία (εβδομάδες), διάμεση [εύρος]	28 [4 -100]	
Φύλο Άρρεν	65 %	
Φυλή		
Καυκάσιοι	8 %	
Μαύροι	85 %	
<b>Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα ( $\log_{10}$ αντίγραφα/ml), μέση τιμή [εύρος]	5,7 [3,1 - 7]	
Αριθμός CD4 κυττάρων (κύτταρα/ $\text{mm}^3$ ), διάμεσος [εύρος]	1.400 [131 - 3.648]	
CD4 ποσοστό, διάμεσο [εύρος]	18,6 % [3,3 - 39,3]	
HIV-1 RNA >100.000 αντίγραφα/ml	69 %	
CDC HIV κατηγορία B ή C	23 %	
<b>Προηγούμενη Χρήση APΘ ανά Κατηγορία</b>		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
<b>Ανταπόκριση</b>		
	<b>Εβδομάδα 24</b>	<b>Εβδομάδα 48</b>
Επίτευξη $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNA πτώση από τη βασική τιμή αναφοράς ή <400 αντίγραφα/ml	91 %	85 %
Επίτευξη HIV RNA <50 αντίγραφα/ml	43 %	53 %
Μέσος αριθμός CD4 κυττάρων (%) αύξηση από τη βασική τιμή αναφοράς	500 κύτταρα/ $\text{mm}^3$ (7,5 %)	492 κύτταρα/ $\text{mm}^3$ (7,8 %)
<b>Ιολογική αποτυχία</b>		
	<b>Εβδομάδα 24</b>	<b>Εβδομάδα 48</b>
Μη ανταποκριθείς	0	0
Υποτροπιάσας	0	4
Αριθμός ασθενών με διαθέσιμο γονότυπο*	0	2

\*Ένας ασθενής είχε μετάλλαξη στη θέση 155.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Όπως καταδείχθηκε σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις ραλτεγκραβίρης από στόματος σε κατάσταση νηστείας, η ραλτεγκραβίρη απορροφάται ταχέως με  $t_{\max}$  περίπου 3 ώρες μετά τη δόση. Η AUC και  $C_{\max}$  της ραλτεγκραβίρης αυξάνουν αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 mg έως 1.600 mg. Η  $C_{12\text{hr}}$  της ραλτεγκραβίρης αυξάνει αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 έως 800 mg και αυξάνει ελαφρώς λιγότερο αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 mg έως 1.600 mg. Δοσολογική αναλογία δεν έχει τεκμηριωθεί στους ασθενείς.

Σε δοσολογικό σχήμα 2 φορές ημερησίως, η φαρμακοκινητικά σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται ταχέως, περίπου εντός των 2 πρώτων ημερών δοσολογίας. Παρατηρείται χαμηλή έως καθόλου συσσώρευση στην AUC και  $C_{\max}$  και ένδειξη χαμηλής συσσώρευσης στη  $C_{12\text{hr}}$ . Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ραλτεγκραβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ραλτεγκραβίρη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Η ραλτεγκραβίρη χορηγήθηκε χωρίς να σχετίζεται με τη λήψη τροφής στις πιλοτικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε προσβεβλημένους από HIV ασθενείς. Χορήγηση πολλαπλών δόσεων της ραλτεγκραβίρης μετά από γεύμα μέτριο σε λιπαρά δεν επηρέασε την AUC της ραλτεγκραβίρης σε κλινικά σημαντικό βαθμό με μια αύξηση του 13 % σε σχέση με τη νηστεία. Η  $C_{12\text{hr}}$  της ραλτεγκραβίρης ήταν 66 % μεγαλύτερη και η  $C_{\max}$  ήταν 5 % μεγαλύτερη μετά από γεύμα μέτριο σε λιπαρά σε σχέση με τη νηστεία. Η χορήγηση ραλτεγκραβίρης μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αύξησε την AUC και τη  $C_{\max}$  περίπου κατά 2 φορές

και αύξησε τη  $C_{12\text{ hr}}$  κατά 4,1 φορές. Η χορήγηση ραλτεγκραβίρης μετά από γεύμα χαμηλό σε λιπαρά, μείωσε την AUC και τη  $C_{\text{max}}$  κατά 46 % και 52 % αντιστοίχως. Η  $C_{12\text{ hr}}$  ήταν βασικά αμετάβλητη. Η τροφή φαίνεται να αυξάνει τη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα σε σχέση με τη νηστεία.

Γενικά, παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης. Για τη  $C_{12\text{ hr}}$  που παρατηρήθηκε στη BENCHMRK 1 και 2, ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV) ήταν για τη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων = 212 % και ο CV για το ίδιο άτομο = 122 %. Οι αιτίες της μεταβλητότητας μπορεί να περιλαμβάνουν διαφορές στη συγχορήγηση με τροφή και ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων.

### Κατανομή

Η ραλτεγκραβίρη είναι περίπου κατά 83 % συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο για το εύρος των συγκεντρώσεων από 2 έως 10  $\mu\text{M}$ .

Η ραλτεγκραβίρη διαπέρασε εύκολα τον πλακούντα στους αρουραίους, όμως δεν διείσδυσε στον εγκέφαλο σε αξιόλογη έκταση.

Σε δύο μελέτες σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη οι οποίοι έλαβαν 400 mg ραλτεγκραβίρης δύο φορές ημερησίως, η ραλτεγκραβίρη ανιχνεύθηκε εύκολα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Στην πρώτη μελέτη (n=18) η διάμεση συγκέντρωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν 5,8 % (εύρος 1 έως 53,5 %) της αντίστοιχης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Στη δεύτερη μελέτη (n=16), η διάμεση συγκέντρωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν 3 % (εύρος 1 έως 61 %) της αντίστοιχης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Αυτές οι διάμεσες αναλογίες ήταν κατά προσέγγιση 3 έως 6 φορές χαμηλότερες από το ελεύθερο κλάσμα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα.

### Βιομετασχηματισμός και απέκκριση

Ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ραλτεγκραβίρης είναι περίπου 9 ώρες, με μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής της  $\alpha$ -φάσης (~1 ώρα) που αναφέρεται στο μεγαλύτερο μέρος της AUC. Μετά από χορήγηση μιας από στόματος δόσης ραδιοσημασμένης ραλτεγκραβίρης, περίπου 51 και 32 % της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Στα κόπρανα, μόνο η ραλτεγκραβίρη ήταν παρούσα, το μεγαλύτερο ποσό της οποίας πιθανότατα προήλθε από την υδρόλυση του γλυκουρονιδίου της ραλτεγκραβίρης, που εκκρίθηκε στη χολή, όπως παρατηρήθηκε στα προκλινικά είδη. Δύο παράγοντες, ονομαστικά η ραλτεγκραβίρη και το γλυκουρονίδιο της ραλτεγκραβίρης, ανιχνεύθηκαν στα ούρα και αντιστοιχούσαν περίπου στο 9 και 23 % της δόσης, αντίστοιχα. Η κύρια κυκλοφορούσα ουσία ήταν η ραλτεγκραβίρη και αποτελούσε περίπου το 70 % της συνολικής ραδιενέργειας. Η υπόλοιπη ραδιενέργεια στο πλάσμα μετρήθηκε από το γλυκουρονίδιο της ραλτεγκραβίρης. Μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν ισομορφικοί-εκλεκτικοί χημικοί αναστολείς και cDNA-εκφρασμένες UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσες (UGT), έδειξαν ότι το UGT1A1 είναι το κυρίως ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον σχηματισμό του γλυκουρονιδίου της ραλτεγκραβίρης. Συνεπώς, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο κύριος μηχανισμός κάθαρσης της ραλτεγκραβίρης στους ανθρώπους είναι η γλυκουρονίδωση μέσω του UGT1A1.

### UGT1A1 Πολυμορφισμός

Σε μια σύγκριση 30 ατόμων με \*28/\*28 γονότυπο με 27 άτομα με γονότυπο φυσικού τύπου, η μέση γεωμετρική αναλογία (90 % CI) της AUC ήταν 1,41 (0,96, 2,09) και η μέση γεωμετρική αναλογία της  $C_{12\text{ hr}}$  ήταν 1,91 (1,43, 2,55). Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν θεωρείται αναγκαία σε άτομα με μειωμένη UGT1A1 δραστηριότητα λόγω γενετικού πολυμορφισμού.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση μια μελέτη σύγκρισης των φαρμακοτεχνικών μορφών σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, το μασώμενο δισκίο και τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα έχουν υψηλότερη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα συγκριτικά με το δισκίο των 400 mg. Σε αυτήν τη μελέτη, η χορήγηση του μασώμενου δισκίου με γεύμα υψηλό σε λιπαρά οδήγησε σε μια μέση μείωση 6 % στην AUC, 62 % μείωση στη  $C_{\text{max}}$  και 188 % αύξηση στη  $C_{12\text{ hr}}$  σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

Χορήγηση του μασώμενου δισκίου με γεύμα υψηλό σε λιπαρά δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης σε κλινικά σημαντικό βαθμό και το μασώμενο δισκίο μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από την τροφή. Η επίδραση της τροφής στη φαρμακοτεχνική μορφή των κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα δεν μελετήθηκε.

Ο πίνακας 8 παρουσιάζει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους στο δισκίο των 400 mg, στο μασώμενο δισκίο και στα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα ανά σωματικό βάρος.

**Πίνακας 8**  
**Φαρμακοκινητικές Παράμετροι Ραλτεγκραβίρης IMPAACT P1066 Μετά τη Χορήγηση των Δόσεων στην Παράγραφο 4.2**

Σωματικό Βάρος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Δόση	N*	Γεωμετρικός μέσος όρος (%CV <sup>†</sup> ) AUC <sub>0-12hr</sub> (μM•hr)	Γεωμετρικός μέσος όρος (%CV <sup>†</sup> ) C <sub>12hr</sub> (nM)
≥ 25 kg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	400 mg δύο φορές ημερησίως	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Μασώμενο δισκίο	Δοσολογία με βάση το βάρος, βλέπε τον πίνακα δόσεων για το μασώμενο δισκίο	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 έως λιγότερο από 25 kg	Μασώμενο δισκίο	Δοσολογία με βάση το βάρος, βλέπε τον πίνακα δόσεων για το μασώμενο δισκίο	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 έως λιγότερο από 20 kg	Πόσιμο εναιώρημα	Δοσολογία με βάση το βάρος, βλέπε τον Πίνακα δόσεων 1	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Αριθμός ασθενών με εντατικά φαρμακοκινητικά (ΦΚ) αποτελέσματα στην τελική συνιστώμενη δόση.  
†Γεωμετρικός συντελεστής μεταβλητότητας.

#### Νεογνά Εκτεθειμένα στον HIV-1

Η IMPAACT P1110 είναι μια δοκιμή Φάσης I για την εκτίμηση της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής των κοκκίων για εναιώρημα (GFS) ραλτεγκραβίρης με καθιερωμένη PMTCT σε τελειόμηνα νεογνά, εκτεθειμένα σε HIV-1. Η Κοόρτη 1 (N=16, 10 εκτεθειμένα και 6 μη εκτεθειμένα σε ραλτεγκραβίρη *in utero*) έλαβε 2 εφάπαξ δόσεις GFS ραλτεγκραβίρης (εντός 48 ωρών και εντός 7 - 10 ημερών από τη γέννηση). Η Κοόρτη 2 (N=26, όλα μη εκτεθειμένα σε ραλτεγκραβίρη *in utero*) έλαβε GFS ραλτεγκραβίρης επί 6 εβδομάδες: 1,5 mg/kg μία φορά ημερησίως, αρχίζοντας εντός 48 ωρών από τη γέννηση έως την Εβδομάδα 1, 3 mg/kg δύο φορές ημερησίως τις Εβδομάδες 2 έως 4 και 6 mg/kg δύο φορές ημερησίως τις Εβδομάδες 5 και 6.

Ο Πίνακας 9 απεικονίζει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους για τα νεογνά στην Κοόρτη 2, κατά τη γέννηση και σε ηλικία 2 εβδομάδων. Η αποβολή της ραλτεγκραβίρης *in vivo* στον άνθρωπο πραγματοποιείται πρωτίστως μέσω της οδού της διαμεσολαβούμενης από την UGT1A1 γλυκουρονίδωσης. Η καταλυτική δραστηριότητα της UGT1A1 είναι αμελητέα κατά τη γέννηση και ωριμάζει μετά τη γέννηση. Η συνιστώμενη δόση για νεογνά ηλικίας μικρότερης των 4 εβδομάδων, λαμβάνει υπόψη την ταχέως αυξανόμενη δραστηριότητα της UGT1A1 και κάθαρση φαρμάκου, από τη γέννηση έως την ηλικία των 4 εβδομάδων.

**Πίνακας 9: Φαρμακοκινητικές Παράμετροι της Ραλτεγκραβίρης στην IMPAACT P1110 Έπειτα από Βασιζόμενη στην Ηλικία και το Βάρος Δοσολόγηση Κοκκίων για Εναιώρημα**

Ηλικία (ώρες/ημέρες) κατά τη Φαρμακοκινητική Δειγματοληψία	Δόση (Βλ. Πίνακα 2)	N*	Γεωμετρική Μέση (%CV <sup>†</sup> ) AUC (mg*hr/l)	Γεωμετρική Μέση (% CV <sup>†</sup> ) C <sub>ελάχιστη</sub> (ng/ml)
Γέννηση – 48 ώρες	1,5 mg/kg μία φορά ημερησίως	25	38,2 (38,4 %)‡	947,9 (64,2 %) ‡
15 έως 18 ημέρες	3,0 mg/kg δύο φορές ημερησίως	23	14,3 (43,3 %) §	558 (83,7 %) §

\*Αριθμός ασθενών με εντατικά φαρμακοκινητικά (ΦΚ) αποτελέσματα στην τελική συνιστώμενη δόση.  
<sup>†</sup>Γεωμετρικός συντελεστής μεταβλητότητας.  
<sup>‡</sup>AUC0-24hr (N = 24), C24hr  
<sup>§</sup>AUC0-12hr, C12hr

#### Ηλικιωμένοι

Δεν περιγράφηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης σε υγιή άτομα και ασθενείς με λοίμωξη HIV-1, στο εύρος που μελετήθηκε (19 έως 84 ετών, με λίγα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών).

#### Φύλο, φυλή και ΔΜΣ

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές εξαιτίας του φύλου, της φυλής, ή του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) σε ενήλικες.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση του αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος αντιστοιχεί σε μια πολύ μικρή οδό αποβολής. Σε ενήλικες δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και υγιών ατόμων (βλ. παράγραφο 4.2). Επειδή δεν είναι γνωστός ο βαθμός διύλισης της ραλτεγκραβίρης, η χορήγηση δόσης πριν τη συνεδρία αιμοδιύλισης θα πρέπει να αποφεύγεται.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η ραλτεγκραβίρη απομακρύνεται πρωταρχικά με γλυκουρονιδίωση στο ήπαρ. Σε ενήλικες δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ασθενών με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και υγιών ατόμων. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχουν διεξαχθεί μη-κλινικές τοξικολογικές μελέτες συμπεριλαμβανομένων των συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας σε νεαρή ηλικία με ραλτεγκραβίρη σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και κουνέλια. Οι επιδράσεις των επιπέδων έκθεσης, αρκετά μεγαλύτερων από τα κλινικά επίπεδα έκθεσης, δεν υποδεικνύουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

#### Μεταλλαξιγένεση

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις μεταλλαξιγένεσης ή γονοτοξικότητας σε δοκιμασίες *in vitro* μικροβιακής μεταλλαξιγένεσης (Ames), *in vitro* αναλύσεις διάσπασης του DNA με αλκαλική έκπλυση και *in vitro* και *in vivo* μελέτες χρωμοσωμικών εκτροπών.

#### Καρκινογένεση

Μια μελέτη καρκινογένεσης με ραλτεγκραβίρη σε ποντικούς δεν έδειξε οποιαδήποτε πιθανότητα καρκινογένεσης. Στα μέγιστα επίπεδα δοσολογίας, 400 mg/kg/ημερησίως στα θηλυκά και

250 mg/kg/ημερησίως στα αρσενικά, η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με αυτή της κλινικής δοσολογίας των 400 mg δύο φορές ημερησίως. Σε αρουραίους, ταυτοποιήθηκαν όγκοι (καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα) της μύτης/του ρινοφάρυγγα με 300 και 600 mg/kg/ημερησίως σε θηλυκούς και 300 mg/kg/ημερησίως σε αρσενικούς. Αυτή η νεοπλασία μπορεί να προκαλείται από την τοπική εναπόθεση και/ή εισρόφιση του φαρμάκου στον βλεννογόνο της μύτης/ του ρινοφάρυγγα κατά τη διάρκεια χορήγησης σίτισης από το στόμα και επακόλουθου χρόνιου ερεθισμού και φλεγμονής. Είναι πιθανόν να είναι περιορισμένης σημασίας για την προοριζόμενη κλινική χρήση. Στα επίπεδα NOAEL, η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με αυτή της κλινικής δόσης των 400 mg δύο φορές ημερησίως. Οι πρότυπες μελέτες γονοτοξικότητας για την αξιολόγηση της μεταλλαξιγένεσης και της κλαστογένεσης ήταν αρνητικές.

#### Αναπτυξιακή τοξικότητα

Η ραλτεγκραβίρη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια. Παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση της επίπτωσης υπεράριθμων πλευρών, μια διαφοροποίηση στην κανονική αναπτυξιακή διαδικασία, σε έμβρυα αρουραίων μητέρων οι οποίες εκτέθηκαν στη ραλτεγκραβίρη σε έκθεση περίπου 4,4 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στα 400 mg δύο φορές ημερησίως με βάση την  $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ . Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη σε έκθεση 3,4 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στα 400 mg δύο φορές ημερησίως με βάση την  $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ . Παρόμοια ευρήματα δεν παρατηρήθηκαν σε κουνέλια.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
- Σουκραλόζη
- Μαννιτόλη
- Αμμώνιο μονογλυκυρριζινικό
- Σορβιτόλη (E420)
- Φρουκτόζη
- Βελτιωτικό γεύσης μπανάνα
- Σακχαρόζη
- Κροσποβιδόνη, Τύπος A
- Στεατικό μαγνήσιο
- Υπρομελλόζη 2910/6cP
- Πολυαιθυλενογλυκόλη/PEG 400
- Αιθυλοκυτταρίνη 20 cP
- Υδροξείδιο του αμμωνίου
- Τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας
- Ελαϊκό οξύ
- Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
- Καρμελλόζη νατριούχος

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια για μη ανοιγμένο φακελλίσκο.

Μετά την ανασύσταση: 30 λεπτά όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση των 30 C.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φακελλίσκοι Πολυαιθυλενίου/αλουμινίου/Γραμμικού Χαμηλής Πυκνότητας Πολυαιθυλενίου (PET/aluminium/LLDPE).

Κάθε κουτί περιέχει 60 φακελλίσκους, δοσιμετρικές σύριγγες για χορήγηση από στόματος (δύο του 1 ml, δύο των 3 ml και δύο των 10 ml) και 2 κύπελλα ανάμιξης.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Κάθε φακελλίσκος μιας χρήσης περιέχει 100 mg ραλτεγκραβίρης, η οποία θα πρέπει να διαλυθεί σε 10 ml νερού ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση 10 mg ανά ml.

Έπειτα από τη χορήγηση του απαιτούμενου όγκου, το υπόλοιπο εναιώρημα στο κύπελλο ανάμιξης δεν μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί και πρέπει να απορριφθεί.

Οι γονείς ή/και όσοι παρέχουν φροντίδα θα πρέπει να καθοδηγούνται να διαβάσουν το φυλλάδιο οδηγιών χρήσης πριν προετοιμάσουν και χορηγήσουν τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα ISENTRESS σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η δόση θα πρέπει να χορηγείται από στόματος εντός 30 λεπτών από την ανάμιξη.

Πλήρεις λεπτομέρειες σχετικά με την παρασκευή και χορήγηση του εναιωρήματος μπορούν να αναζητηθούν στο φυλλάδιο οδηγιών χρήσης που περιλαμβάνεται στο κουτί.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/436/005

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Δεκεμβρίου 2007  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Μαΐου 2014

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Κουτί για τα 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ISENTRESS 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ραλτεγκραβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία: 180 (3 φιάλες των 60) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην εναλλάσσετε με άλλες περιεκτικότητες ή φαρμακοτεχνικές μορφές του Isentress χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 60)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ISENTRESS 400 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Φιάλη για ISENTRESS 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ISENTRESS 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ραλτεγκραβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην εναλλάσσετε με άλλες περιεκτικότητες ή φαρμακοτεχνικές μορφές του Isentress χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Κουτί για τα 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ISENTRESS 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ραλτεγκραβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 600 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολλαπλή συσκευασία: 180 (3 φιάλες των 60) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση  
Δύο δισκία μία φορά την ημέρα

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην εναλλάσσετε με άλλες περιεκτικότητες ή φαρμακοτεχνικές μορφές του Isentress χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 60)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ISENTRESS 600 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Φιάλη για ISENTRESS 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ISENTRESS 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ραλτεγκραβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 600 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση  
Δύο δισκία μία φορά την ημέρα.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην εναλλάσσετε με άλλες περιεκτικότητες ή φαρμακοτεχνικές μορφές του Isentress χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Κουτί για τα 100 mg μασώμενα δισκία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ISENTRESS 100 mg μασώμενα δισκία  
ραλτεγκραβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει φρουκτόζη, σορβιτόλη και ασπαρτάμη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 μασώμενα δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην εναλλάσσετε με άλλες περιεκτικότητες ή φαρμακοτεχνικές μορφές του Isentress χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/436/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ISENTRESS 100 mg chewable tablets

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ISENTRESS 100 mg – επισήμανση φιάλης**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ISENTRESS 100 mg μασώμενα δισκία  
ραλτεγκραβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει φρουκτόζη, σορβιτόλη και ασπαρτάμη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 μασώμενα δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην εναλλάσσετε με άλλες περιεκτικότητες ή φαρμακοτεχνικές μορφές του Isentress χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/436/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Κουτί για τα 25 mg μασώμενα δισκία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ISENTRESS 25 mg μασώμενα δισκία  
ραλτεγκραβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει φρουκτόζη, σορβιτόλη και ασπαρτάμη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 μασώμενα δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην εναλλάσσετε με άλλες περιεκτικότητες ή φαρμακοτεχνικές μορφές του Isentress χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/436/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ISENTRESS 25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ISENTRESS 25 mg – επισήμανση φιάλης**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ISENTRESS 25 mg μασώμενα δισκία  
ραλτεγκραβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει φρουκτόζη, σορβιτόλη και ασπαρτάμη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 μασώμενα δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην εναλλάσσετε με άλλες περιεκτικότητες ή φαρμακοτεχνικές μορφές του Isentress χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/436/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****Κουτί για το ISENTRESS 100 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ISENTRESS 100 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
ραλτεγκραβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 100 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος). Μετά την ανασύσταση το πόσιμο εναιώρημα έχει συγκέντρωση 10 mg ανά ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει φρουκτόζη, σορβιτόλη και σακχαρόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 φακελλίσκοι, δοσιμετρικές σύριγγες για χορήγηση από στόματος (δύο του 1 ml, δύο των 3 ml και δύο των 10 ml) και 2 κύπελλα ανάμιξης.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης και το φυλλάδιο πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην εναλλάσσετε με άλλες περιεκτικότητες ή φαρμακοτεχνικές μορφές του Isentress χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/436/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ISENTRESS 100 mg granules for oral suspension

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ  
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Φακελλίσκος μονάδων δόσης για το ISENTRESS 100 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα – φύλλο  
φακελλίσκου**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ISENTRESS 100 mg κοκκία  
Ραλτεγκραβίρη  
Από στόματος χρήση

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Isentress 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ραλτεγκραβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

**Εάν είστε γονιός παιδιού που λαμβάνει Isentress, παρακαλείστε να διαβάσετε προσεκτικά αυτές τις πληροφορίες μαζί με το παιδί σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας ή για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Isentress και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Isentress
3. Πώς να πάρετε το Isentress
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Isentress
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Isentress και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Isentress

Το Isentress περιέχει τη δραστική ουσία ραλτεγκραβίρη. Το Isentress είναι ένα αντιικό φάρμακο που δρα έναντι του Ιού Ανοσοανεπάρκειας σε Ανθρώπους (HIV). Αυτός είναι ο ιός που προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS).

##### Πώς δρα το Isentress

Ο ιός παράγει ένα ένζυμο που ονομάζεται HIV ιντεγκράση. Αυτό βοηθά τον ιό να πολλαπλασιάζεται στα κύτταρα του σώματός σας. Το Isentress αναστέλλει τη λειτουργία αυτού του ενζύμου. Εάν χρησιμοποιηθεί με άλλα φάρμακα, το Isentress μπορεί να μειώσει την ποσότητα του HIV στο αίμα σας (αυτό ονομάζεται «ικό φορτίο» σας) και να αυξήσει τον αριθμό των CD4-κυττάρων σας (ένας τύπος λευκοκυττάρων που παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση ενός υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος που βοηθά στην καταπολέμηση λοιμώξεων). Η μείωση της ποσότητας του HIV στο αίμα σας μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού σας συστήματος. Αυτό σημαίνει ότι το σώμα σας μπορεί να καταπολεμήσει τη λοίμωξη καλύτερα.

##### Πότε πρέπει να χρησιμοποιείται το Isentress

Το Isentress χρησιμοποιείται για τη θεραπεία εκείνων που έχουν προσβληθεί από HIV. Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το Isentress για να σας βοηθήσει να ελέγξετε τη λοίμωξη HIV.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Isentress

##### Μην πάρετε το Isentress:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ραλτεγκραβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

## **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Isentress. Θυμηθείτε ότι το Isentress δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να συνεχίζετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη νόσο HIV. Θα πρέπει να συνεχίσετε να επισκέπτεστε τον γιατρό σας τακτικά για όσο λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

### Προβλήματα ψυχικής υγείας

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας. Έχει αναφερθεί κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένων των αυτοκτονικών σκέψεων και συμπεριφορών, σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν αυτό το φάρμακο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας.

### Προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να παρουσιάσουν μια νόσο των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από την απώλεια της αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή πτώση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μεταξύ άλλων μπορεί να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, άλγη και πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και της ωμοπλάτης) και η δυσκολία στην κίνηση. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

### Ηπατικά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν είχατε προβλήματα με το ήπαρ σας στο παρελθόν, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος προτού αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Μετάδοση του HIV σε άλλους

Η λοίμωξη με HIV είναι μια λοίμωξη μεταδιδόμενη μέσω επαφής με το αίμα ή σεξουαλικής επαφής με ένα άτομο με τον HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

### Λοιμώξεις

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα της λοίμωξης, όπως πυρετός και/ή αίσθημα αδιαθεσίας. Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων, μπορεί να παρουσιασθούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της αντι-HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι αυτά τα συμπτώματα προέρχονται από τη βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού, που καθιστά δυνατή την καταπολέμηση λοιμώξεων που μπορεί να υπάρχουν χωρίς εμφανή συμπτώματα.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.

### Μυϊκά προβλήματα

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν εμφανίσετε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### Δερματικά προβλήματα

Επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε εξάνθημα. Σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές και αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν αυτό το φάρμακο.

### **Άλλα φάρμακα και Isentress**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα με ή χωρίς ιατρική συνταγή.

Το Isentress μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει, ή μπορεί να πάρετε:

- αντιόξινα (ένας παράγοντας που αντισταθμίζει ή εξουδετερώνει το οξύ στο στομάχι για να ανακουφίσει από τη δυσπεψία και την καούρα). Δεν συνιστάται η λήψη του Isentress με ορισμένα αντιόξινα (αυτά που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο). Ενημερώστε τον γιατρό σας για άλλα αντιόξινα που μπορεί να παίρνετε.
- ριφαμπικίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση) διότι μπορεί να σας μειώσει τα επίπεδα του Isentress. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας αυξήσει τη δόση του Isentress εάν λαμβάνετε ριφαμπικίνη.

### **Λήψη του Isentress με τροφή και ποτό**

Βλέπε την παράγραφο 3.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Γυναίκες με νόσο HIV δεν θα πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους, διότι μπορεί τα μωρά να μολυνθούν με τη νόσο HIV μέσω του θηλασμού. Μιλήστε με τον γιατρό σας για τον καλύτερο τρόπο να δώσετε τροφή στο μωρό σας.

Ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας για οδηγίες προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα, μην οδηγείτε αυτοκίνητα ή δίκυκλα οχήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

### **Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Isentress περιέχουν λακτόζη**

Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Isentress**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Το Isentress πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη νόσο HIV.

### **Πόσο πρέπει να πάρετε**

#### **Ενήλικες**

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 δισκίο (400 mg) από το στόμα δύο φορές ημερησίως.

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Η συνιστώμενη δόση του Isentress είναι 400 mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως για εφήβους και παιδιά με βάρος τουλάχιστον 25 kg.

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή τεμαχίζετε τα δισκία, επειδή αυτό μπορεί να αλλάξει το επίπεδο του φαρμάκου στο σώμα σας. Αυτό το φάρμακο μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή ή ποτό.

Το Isentress είναι επίσης διαθέσιμο σε δισκίο των 600 mg, μασώμενο δισκίο και κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

Μην αλλάσσετε μεταξύ του δισκίου των 400 mg, του δισκίου των 600 mg, του μασώμενου δισκίου ή των κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Isentress από την κανονική**

Μην παίρνετε περισσότερα δισκία από όσα σας συνέστησε ο γιατρός σας. Εάν πάρετε περισσότερα δισκία απ' ό,τι πρέπει, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Isentress**

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την όσο πιο γρήγορα τη θυμηθείτε.
- Ωστόσο, εάν πλησιάζει ο χρόνος για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που δεν πήρατε και συνεχίστε με το κανονικό σας πρόγραμμα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Isentress**

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Isentress ακριβώς όπως σας συνέστησε ο γιατρός σας. Μην αλλάζετε τη δόση ή μη σταματάτε τη λήψη αυτού του φαρμάκου χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Μην το σταματήσετε διότι:

- Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε όλα τα φάρμακά σας για τη νόσο HIV όπως σας συνταγογραφήθηκαν και κατά τη σωστή ώρα της ημέρας. Αυτό μπορεί να βοηθήσει ώστε να δρουν τα φάρμακά σας καλύτερα. Αυτό μειώνει επίσης την πιθανότητα τα φάρμακά σας να σταματήσουν να είναι ικανά να καταπολεμήσουν τη νόσο HIV (που ονομάζεται επίσης «ανθεκτικότητα στο φάρμακο»).
- Εάν τα δισκία Isentress κοντεύουν να τελειώσουν, προμηθευτείτε και άλλα από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι δεν πρέπει να μείνετε χωρίς το φάρμακο, ακόμη και για μικρό διάστημα. Κατά τη διάρκεια μικρού διαλείμματος στη λήψη του φαρμάκου, η ποσότητα του ιού στο αίμα σας μπορεί να αυξηθεί. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι ο ιός HIV θα αποκτήσει ανθεκτικότητα στο Isentress και θα είναι δυσκολότερο να αντιμετωπισθεί.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** – αυτές είναι όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

**Επισκεφθείτε αμέσως γιατρό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες:**

- λοίμωξη λόγω έρπητα συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα
- αναιμία συμπεριλαμβανομένης αυτής λόγω χαμηλού σιδήρου
- σημεία και συμπτώματα λοίμωξης ή φλεγμονής
- ψυχική διαταραχή
- πρόθεση αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας
- φλεγμονή του στομάχου

- φλεγμονή του ήπατος
- ηπατική ανεπάρκεια
- αλλεργικό εξάνθημα
- ορισμένου τύπου νεφρικά προβλήματα
- κατάποση φαρμάκου σε ποσότητες μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες

Δείτε αμέσως έναν γιατρό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- μειωμένη όρεξη
- πρόβλημα κατά τον ύπνο, μη φυσιολογικά όνειρα, εφιάλτης, μη φυσιολογική συμπεριφορά, συναισθήματα έντονης θλίψης και απαξίωσης
- αίσθημα ζάλης, κεφαλαλγία
- αίσθημα περιστροφής
- φούσκωμα, κοιλιακός πόνος, διάρροια, υπερβολικά αέρια στο στομάχι ή στο έντερο, ναυτία, έμετος, δυσπεψία, ρέψιμο
- ορισμένα είδη εξανθήματος (περισσότερο συχνά εάν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με δαρουναβίρη)
- κούραση, ασυνήθιστη κούραση ή αδυναμία, πυρετός
- αυξημένες τιμές αιματολογικών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα, αυξημένα επίπεδα λίπους στο αίμα, αυξημένα επίπεδα των ενζύμων από τους σιελογόνους αδένες ή το πάγκρεας.

Όχι συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- λοίμωξη των ριζών των τριχών, γρίπη, λοίμωξη του δέρματος λόγω ιού, έμετος, ή διάρροια συνήθως προκαλούμενη από κάποιο παράγοντα λοίμωξης, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, απόστημα του λεμφαδένα
- μυρμηκία
- πόνος στους λεμφαδένες, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων, τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις, οίδημα στους αδένες του αυχένα, της μασχάλης και της βουβωνικής χώρας
- αλλεργική αντίδραση
- αυξημένη όρεξη, διαβήτη, αυξημένη χοληστερόλη και λιπίδια στο αίμα, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, υπερβολική δίψα, σοβαρή απώλεια βάρους, υψηλά επίπεδα λίπους (όπως χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) στο αίμα, διαταραχή του σωματικού λίπους
- αίσθημα άγχους, αίσθημα σύγχυσης, καταθλιπτική διάθεση, μεταβολές της διάθεσης, κρίση πανικού
- απώλεια μνήμης, πόνος του χεριού λόγω πίεσης του νεύρου, διαταραχή της προσοχής, ζάλη σε ταχείες αλλαγές της θέσης, μη φυσιολογική γεύση, αυξημένη υπνηλία, έλλειψη ενέργειας, αφηρημάδα, ημικρανία, απώλεια αισθήσεων, μούδιασμα ή αδυναμία των βραχιόνων και/ή των ποδιών, μυρμηκίαση, υπνηλία, κεφαλαλγία από τάση, τρόμος, κακής ποιότητας ύπνος
- οπτική διαταραχή
- βουητό, συριστικός ήχος, σφύριγμα, κουδούνισμα, ή άλλος επίμονος ήχος στα αυτιά
- αίσθημα παλμών, χαμηλός καρδιακός ρυθμός, γρήγοροι ή μη φυσιολογικοί καρδιακοί παλμοί
- αίσθημα έξαψης, υψηλή αρτηριακή πίεση
- τραχιά, βραχνή ή κουρασμένη φωνή, ρινική αιμορραγία, ρινική συμφόρηση
- άλγος άνω κοιλίας, πρωκτική δυσφορία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, οπισθοστερνικός καύσος, πόνος κατά την κατάποση, φλεγμονή στο πάγκρεας, έλκος ή ερεθισμός του στομάχου ή του ανώτερου εντέρου, πρωκτική αιμορραγία, στομαχική δυσφορία, φλεγμονή των ούλων, διογκωμένη γλώσσα με ερυθρωπές πληγές.
- συσσώρευση λίπους στο ήπαρ
- ακμή, ασυνήθης απώλεια ή λέπτυνση μαλλιών, ερυθρότητα του δέρματος, ασυνήθιστη κατανομή λίπους στο σώμα, αυτό μπορεί να περιλαμβάνει απώλεια λίπους από τα πόδια, τους βραχιόνες, και το πρόσωπο, και αύξηση του λίπους στην κοιλιακή χώρα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, πάχυνση και φαγούρα του δέρματος λόγω επαναλαμβανόμενων εκδορών, δερματικές βλάβες, ξηρό δέρμα

- πόνος στις αρθρώσεις, επώδυνη αρθροπάθεια, οσφυαλγία, πόνος των οστών/μυών, μυϊκή ευαισθησία ή αδυναμία, πόνος στον αυχένα, πόνος βραχιόνων ή ποδιών, φλεγμονή των τενόντων, μείωση της ποσότητας μεταλλικών στοιχείων στο οστό
- λίθοι στα νεφρά, ούρηση κατά τη νύχτα, κύστη στον νεφρό
- στυτική δυσλειτουργία, διόγκωση των μαστών στους άνδρες, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
- δυσφορία στον θώρακα, ρίγη, οίδημα προσώπου, αίσθημα εκνευρισμού, γενικά αίσθημα αδιαθεσίας, τραχηλική μάζα, οίδημα χεριών, αρθρώσεων ή ποδιών, άλγος
- μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων στο αίμα, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα (είδος κυττάρων που βοηθούν στην πήξη του αίματος), εξέταση στο αίμα που δείχνει μειωμένη νεφρική λειτουργία, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, αυξημένα μυϊκά ένζυμα στο αίμα, παρουσία σακχάρου στα ούρα, παρουσία ερυθροκυττάρων στα ούρα, αύξηση βάρους, αύξηση του μεγέθους της μέσης, μειωμένη πρωτεΐνη στο αίμα (λευκωματίνη), αύξηση του χρόνου πήξης του αίματος

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

- υπερδραστηριότητα

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Isentress**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το προϊόν αυτό δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Isentress**

Η δραστική ουσία είναι η ραλτεγκραβίρη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

Τα άλλα συστατικά είναι: μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο όξινο φωσφορικό ασβέστιο, υπρομελλόζη 2208, πολοξαμερή 407, στεατυλοφουμαρικό νάτριο και στεατικό μαγνήσιο. Επιπλέον, η επικάλυψη του δισκίου περιέχει τα ακόλουθα αδρανή συστατικά: πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάκη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου και μαύρο οξείδιο του σιδήρου.

### **Εμφάνιση του Isentress και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι σχήματος οβάλ, ροζ, τυπωμένο στη μία πλευρά με το «227».

Διατίθενται δύο μεγέθη συσκευασίας: συσκευασίες που περιέχουν 1 φιάλη με 60 δισκία και πολλαπλές συσκευασίες που αποτελούνται από 3 φιάλες, που κάθε μία περιέχει 60 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

### BE

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### BG

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

### CZ

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

### DK

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

### DE

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

### EE

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

### EL

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### ES

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

### FR

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

### LT

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### LU

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### HU

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### MT

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

### NL

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

### NO

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

### AT

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

### PL

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

### PT

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

**HR**

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

**IE**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**IS**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**IT**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**CY**

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

**LV**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Isentress 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ραλτεγκραβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

**Εάν είστε γονιός παιδιού που λαμβάνει Isentress, παρακαλείστε να διαβάσετε προσεκτικά αυτές τις πληροφορίες μαζί με το παιδί σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας ή για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Isentress και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Isentress
3. Πώς να πάρετε το Isentress
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Isentress
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Isentress και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Isentress

Το Isentress περιέχει τη δραστική ουσία ραλτεγκραβίρη. Το Isentress είναι ένα αντιικό φάρμακο που δρα έναντι του Ιού Ανοσοανεπάρκειας σε Ανθρώπους (HIV). Αυτός είναι ο ιός που προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS).

##### Πώς δρα το Isentress

Ο ιός παράγει ένα ένζυμο που ονομάζεται HIV ιντεγκράση. Αυτό βοηθά τον ιό να πολλαπλασιάζεται στα κύτταρα του σώματός σας. Το Isentress αναστέλλει τη λειτουργία αυτού του ενζύμου. Εάν χρησιμοποιηθεί με άλλα φάρμακα, το Isentress μπορεί να μειώσει την ποσότητα του HIV στο αίμα σας (αυτό ονομάζεται «ικό φορτίο» σας) και να αυξήσει τον αριθμό των CD4-κυττάρων σας (ένας τύπος λευκοκυττάρων που παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση ενός υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος που βοηθά στην καταπολέμηση λοιμώξεων). Η μείωση της ποσότητας του HIV στο αίμα σας μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού σας συστήματος. Αυτό σημαίνει ότι το σώμα σας μπορεί να καταπολεμήσει τη λοίμωξη καλύτερα.

##### Πότε πρέπει να χρησιμοποιείται το Isentress

Το Isentress 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg και οι οποίοι έχουν προσβληθεί από HIV. Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το Isentress για να σας βοηθήσει να ελέγξετε τη λοίμωξη HIV.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Isentress

##### Μην πάρετε το Isentress:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ραλτεγκραβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

## **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Isentress. Θυμηθείτε ότι το Isentress δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να συνεχίζετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη νόσο HIV. Θα πρέπει να συνεχίσετε να επισκέπτεστε τον γιατρό σας τακτικά για όσο λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

### Προβλήματα ψυχικής υγείας

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας. Έχει αναφερθεί κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένων των αυτοκτονικών σκέψεων και συμπεριφορών, σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν αυτό το φάρμακο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας.

### Προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να παρουσιάσουν μια νόσο των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από την απώλεια της αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή πτώση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μεταξύ άλλων μπορεί να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, άλγη και πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και της ωμοπλάτης) και η δυσκολία στην κίνηση. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

### Ηπατικά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν είχατε προβλήματα με το ήπαρ σας στο παρελθόν, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος προτού αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Μετάδοση του HIV σε άλλους

Η λοίμωξη με HIV είναι μια λοίμωξη μεταδιδόμενη μέσω επαφής με το αίμα ή σεξουαλικής επαφής με ένα άτομο με τον HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

### Λοιμώξεις

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα της λοίμωξης, όπως πυρετός και/ή αίσθημα αδιαθεσίας. Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων, μπορεί να παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της αντι-HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι αυτά τα συμπτώματα προέρχονται από τη βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού, που καθιστά δυνατή την καταπολέμηση λοιμώξεων που μπορεί να υπάρχουν χωρίς εμφανή συμπτώματα.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μια κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.

### Μυϊκά προβλήματα

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν εμφανίσετε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### Δερματικά προβλήματα

Επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε εξάνθημα. Σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές και αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν αυτό το φάρμακο.

### **Άλλα φάρμακα και Isentress**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Isentress μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα. Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει, ή μπορεί να πάρετε:

- αντιόξινα (ένας παράγοντας που αντισταθμίζει ή εξουδετερώνει το οξύ στο στομάχι για να ανακουφίσει από τη δυσπεψία και την καούρα)
- αταζαναβίρη (ένα αντιρετροϊκό φάρμακο)
- ριφαμπικίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- τιπραναβίρη/ριτοναβίρη (αντιρετροϊκά φάρμακα)

Διατηρήστε έναν κατάλογο όλων των φαρμάκων σας για να τον δείξετε στον γιατρό και τον φαρμακοποιό σας.

- Μπορείτε να ζητήσετε από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας έναν κατάλογο φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με το Isentress.
- Μην αρχίσετε να παίρνετε ένα νέο φάρμακο χωρίς να το αναφέρετε στον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει εάν είναι ασφαλές να πάρετε το Isentress μαζί με άλλα φάρμακα.

### **Λήψη του Isentress με τροφή και ποτό**

Βλέπε την παράγραφο 3.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Το Isentress 1.200 mg (δύο δισκία των 600 mg άπαξ ημερησίως) δεν συνιστάται κατά την κύηση διότι δεν έχει μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες.
- Γυναίκες με νόσο HIV δεν θα πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους, διότι μπορεί τα μωρά να μολυνθούν με τη νόσο HIV μέσω του θηλασμού. Μιλήστε με τον γιατρό σας για τον καλύτερο τρόπο να δώσετε τροφή στο μωρό σας.

Ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας για οδηγίες προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα, μην οδηγείτε αυτοκίνητα ή δίκυκλα οχήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

### **Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Isentress περιέχουν λακτόζη**

Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Isentress**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Το Isentress πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη νόσο HIV.

### **Πόσο πρέπει να πάρετε**

#### **Ενήλικες, παιδιά και έφηβοι που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg**

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.200 mg λαμβανόμενα ως δύο δισκία των 600 mg από το στόμα μία φορά ημερησίως.

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή τεμαχίζετε τα δισκία, επειδή αυτό μπορεί να αλλάξει το επίπεδο του φαρμάκου στο σώμα σας. Αυτό το φάρμακο μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή ή ποτό.

Το Isentress είναι επίσης διαθέσιμο σε δισκίο των 400 mg, μασώμενο δισκίο και κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

Μην εναλλάσσετε μεταξύ του δισκίου των 600 mg, του δισκίου των 400 mg, του μασώμενου δισκίου ή των κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Isentress από την κανονική**

Μην παίρνετε περισσότερα δισκία από όσα σας συνέστησε ο γιατρός σας. Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από ό,τι πρέπει, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Isentress**

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την όσο πιο γρήγορα τη θυμηθείτε.
- Ωστόσο, εάν πλησιάζει ο χρόνος για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που δεν πήρατε και συνεχίστε με το κανονικό σας πρόγραμμα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Isentress**

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Isentress ακριβώς όπως σας συνέστησε ο γιατρός σας. Μην αλλάζετε τη δόση ή μη σταματάτε τη λήψη αυτού του φαρμάκου χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Μην το σταματήσετε διότι:

- Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε όλα τα φάρμακά σας για τη νόσο HIV όπως σας συνταγογραφήθηκαν και κατά τη σωστή ώρα της ημέρας. Αυτό μπορεί να βοηθήσει ώστε να δρουν τα φάρμακά σας καλύτερα. Αυτό μειώνει επίσης την πιθανότητα τα φάρμακά σας να σταματήσουν να είναι ικανά να καταπολεμήσουν τη νόσο HIV (που ονομάζεται επίσης «ανθεκτικότητα στο φάρμακο»).
- Εάν τα δισκία Isentress κοντεύουν να τελειώσουν, προμηθευτείτε και άλλα από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι δεν πρέπει να μείνετε χωρίς το φάρμακο, ακόμη και για μικρό διάστημα. Κατά τη διάρκεια μικρού διαλείμματος στη λήψη του φαρμάκου, η ποσότητα του ιού στο αίμα σας μπορεί να αυξηθεί. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι ο ιός HIV θα αποκτήσει ανθεκτικότητα στο Isentress και θα είναι δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** – αυτές είναι όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

**Επισκεφθείτε αμέσως γιατρό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες:**

- λοίμωξη λόγω έρπητα συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα
- αναιμία συμπεριλαμβανομένης αυτής λόγω χαμηλού σιδήρου
- σημεία και συμπτώματα λοίμωξης ή φλεγμονής
- ψυχική διαταραχή

- πρόθεση αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας
- φλεγμονή του στομάχου
- φλεγμονή του ήπατος
- ηπατική ανεπάρκεια
- αλλεργικό εξάνθημα
- ορισμένου τύπου νεφρικά προβλήματα
- κατάποση φαρμάκου σε ποσότητες μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες

Δείτε αμέσως έναν γιατρό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- μειωμένη όρεξη
- πρόβλημα κατά τον ύπνο, μη φυσιολογικά όνειρα, εφιάλτης, μη φυσιολογική συμπεριφορά, συναισθήματα έντονης θλίψης και απαξίωσης
- αίσθημα ζάλης, κεφαλαλγία
- αίσθημα περιστροφής
- φούσκωμα, κοιλιακός πόνος, διάρροια, υπερβολικά αέρια στο στομάχι ή στο έντερο, ναυτία, έμετος, δυσπεψία, ρέψιμο
- ορισμένα είδη εξανθήματος (περισσότερο συχνά εάν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με δαρουναβίρη)
- κούραση, ασυνήθιστη κούραση ή αδυναμία, πυρετός
- αυξημένες τιμές αιματολογικών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα, αυξημένα επίπεδα λίπους στο αίμα, αυξημένα επίπεδα των ενζύμων από τους σιελογόνους αδένες ή το πάγκρεας.

Όχι συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- λοίμωξη των ριζών των τριχών, γρίπη, λοίμωξη του δέρματος λόγω ιού, έμετος ή διάρροια συνήθως προκαλούμενη από κάποιο παράγοντα λοίμωξης, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, απόστημα του λεμφαδένα
- μυρμηκία
- πόνος στους λεμφαδένες, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων, τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις, οίδημα στους αδένες του αυχένα, της μασχάλης και της βουβωνικής χώρας
- αλλεργική αντίδραση
- αυξημένη όρεξη, διαβήτης, αυξημένη χοληστερόλη και λιπίδια στο αίμα, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, υπερβολική δίψα, σοβαρή απώλεια βάρους, υψηλά επίπεδα λίπους (όπως χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) στο αίμα, διαταραχή του σωματικού λίπους
- αίσθημα άγχους, αίσθημα σύγχυσης, καταθλιπτική διάθεση, μεταβολές της διάθεσης, κρίση πανικού
- απώλεια μνήμης, πόνος του χεριού λόγω πίεσης του νεύρου, διαταραχή της προσοχής, ζάλη σε ταχείες αλλαγές της θέσης, μη φυσιολογική γεύση, αυξημένη υπνηλία, έλλειψη ενέργειας, αφηρημάδα, ημικρανία, απώλεια αισθήσεων, μούδιασμα ή αδυναμία των βραχιόνων και/ή των ποδιών, μυρμηκίαση, υπνηλία, κεφαλαλγία από τάση, τρόμος, κακής ποιότητας ύπνος
- οπτική διαταραχή
- βουητό, συριστικός ήχος, σφύριγμα, κουδούνισμα, ή άλλος επίμονος ήχος στα αυτιά
- αίσθημα παλμών, χαμηλός καρδιακός ρυθμός, γρήγοροι ή μη φυσιολογικοί καρδιακοί παλμοί
- αίσθημα έξαψης, υψηλή αρτηριακή πίεση
- τραχιά, βραχνή ή κουρασμένη φωνή, ρινική αιμορραγία, ρινική συμφόρηση
- άλγος άνω κοιλίας, πρωκτική δυσφορία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, οπισθοστερνικός καύσος, πόνος κατά την κατάποση, φλεγμονή στο πάγκρεας, έλκος ή ερεθισμός του στομάχου ή του ανώτερου εντέρου, πρωκτική αιμορραγία, στομαχική δυσφορία, φλεγμονή των ούλων, διογκωμένη γλώσσα με ερυθρωπές πληγές
- συσώρευση λίπους στο ήπαρ
- ακμή, ασυνήθης απώλεια ή λέπτυνση μαλλιών, ερυθρότητα του δέρματος, ασυνήθιστη κατανομή λίπους στο σώμα, αυτό μπορεί να περιλαμβάνει απώλεια λίπους από τα πόδια, τους βραχίονες, και το πρόσωπο και αύξηση του λίπους στην κοιλιακή χώρα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί

ιδρώτες, πάχυνση και φαγούρα του δέρματος λόγω επαναλαμβανόμενων εκδορών, δερματικές βλάβες, ξηρό δέρμα

- πόνος στις αρθρώσεις, επώδυνη αρθροπάθεια, οσφυαλγία, πόνος των οστών/μυών, μυϊκή ευαισθησία ή αδυναμία, πόνος στον αυχένα, πόνος βραχιόνων ή ποδιών, φλεγμονή των τενόντων, μείωση της ποσότητας μεταλλικών στοιχείων στο οστό
- λίθοι στα νεφρά, ούρηση κατά τη νύχτα, κύστη στον νεφρό
- στυτική δυσλειτουργία, διόγκωση των μαστών στους άνδρες, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
- δυσφορία στον θώρακα, ρίγη, οίδημα προσώπου, αίσθημα εκνευρισμού, γενικά αίσθημα αδιαθεσίας, τραχηλική μάζα, οίδημα χεριών, αρθρώσεων ή ποδιών, άλγος
- μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων στο αίμα, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα (είδος κυττάρων που βοηθούν στην πήξη του αίματος), εξέταση στο αίμα που δείχνει μειωμένη νεφρική λειτουργία, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, αυξημένα μυϊκά ένζυμα στο αίμα, παρουσία σακχάρου στα ούρα, παρουσία ερυθροκυττάρων στα ούρα, αύξηση βάρους, αύξηση του μεγέθους της μέσης, μειωμένη πρωτεΐνη στο αίμα (λευκωματίνη), αύξηση του χρόνου πήξης του αίματος

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

- υπερδραστηριότητα

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Isentress**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη με το αφυγραντικό μέσο για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

##### **Τι περιέχει το Isentress**

Η δραστική ουσία είναι η ραλτεγκραβίρη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υπρομελλόζη 2910, καρμελλόζη νατριούχο διασταυρούμενη και στεατικό μαγνήσιο. Επιπλέον, η επικάλυψη του δισκίου περιέχει τα ακόλουθα αδρανή συστατικά: μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη 2910, διοξείδιο του τιτανίου, τριακετίνη, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου και μαύρο οξείδιο του σιδήρου. Το δισκίο ενδέχεται επίσης να περιέχει ίχνη κήρου καρναούβης.

##### **Εμφάνιση του Isentress και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 600 mg είναι σχήματος οβάλ, κίτρινο, με το εταιρικό λογότυπο MSD και το «242» στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

Διατίθενται δύο μεγέθη συσκευασίας: συσκευασίες που περιέχουν 1 φιάλη με 60 δισκία και πολλαπλές συσκευασίες που αποτελούνται από 3 φιάλες, που κάθε μία περιέχει 60 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

#### **BE**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **LT**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **BG**

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

#### **LU**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **CZ**

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

#### **HU**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **DK**

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

#### **MT**

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

#### **DE**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### **NL**

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

#### **EE**

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

#### **NO**

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

#### **EL**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **AT**

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

#### **ES**

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

#### **PL**

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

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

**HR**  
Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**IE**  
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**IS**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**IT**  
MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**CY**  
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**LV**  
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**PT**  
Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

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

**SI**  
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**SK**  
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

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

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

**UK**  
Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Isentress 25 mg μασώμενα δισκία**  
**Isentress 100 mg μασώμενα δισκία**  
ραλτεγκραβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

**Εάν είστε γονιός παιδιού που λαμβάνει Isentress, παρακαλείστε να διαβάσετε προσεκτικά αυτές τις πληροφορίες μαζί με το παιδί σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας ή για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Isentress και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Isentress
3. Πώς να πάρετε το Isentress
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Isentress
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## 1. Τι είναι το Isentress και ποια είναι η χρήση του

### Τι είναι το Isentress

Το Isentress περιέχει τη δραστική ουσία ραλτεγκραβίρη. Το Isentress είναι ένα αντιικό φάρμακο που δρα έναντι του Ιού Ανοσοανεπάρκειας σε Ανθρώπους (HIV). Αυτός είναι ο ιός που προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS).

### Πώς δρα το Isentress

Ο ιός παράγει ένα ένζυμο που ονομάζεται HIV ιντεγκράση. Αυτό βοηθά τον ιό να πολλαπλασιάζεται στα κύτταρα του σώματός σας. Το Isentress αναστέλλει τη λειτουργία αυτού του ενζύμου. Εάν χρησιμοποιηθεί με άλλα φάρμακα, το Isentress μπορεί να μειώσει την ποσότητα του HIV στο αίμα σας (αυτό ονομάζεται «ικό φορτίο» σας) και να αυξήσει τον αριθμό των CD4-κυττάρων σας (ένας τύπος λευκοκυττάρων που παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση ενός υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος που βοηθά στην καταπολέμηση λοιμώξεων). Η μείωση της ποσότητας του HIV στο αίμα σας μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού σας συστήματος. Αυτό σημαίνει ότι το σώμα σας μπορεί να καταπολεμήσει τη λοίμωξη καλύτερα.

### Πότε πρέπει να χρησιμοποιείται το Isentress

Το Isentress χρησιμοποιείται για τη θεραπεία εκείνων που έχουν προσβληθεί από HIV. Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το Isentress για να σας βοηθήσει να ελέγξετε τη λοίμωξη HIV.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Isentress

### Μην πάρετε το Isentress:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ραλτεγκραβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

## **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Isentress. Θυμηθείτε ότι το Isentress δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να συνεχίζετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη νόσο HIV. Θα πρέπει να συνεχίσετε να επισκέπτεστε τον γιατρό σας τακτικά για όσο λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

### Προβλήματα ψυχικής υγείας

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας. Έχει αναφερθεί κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένων των αυτοκτονικών σκέψεων και συμπεριφορών, σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν αυτό το φάρμακο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας.

### Προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να παρουσιάσουν μια νόσο των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από την απώλεια της αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή πτώση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μεταξύ άλλων μπορεί να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, άλγη και πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και της ωμοπλάτης) και η δυσκολία στην κίνηση. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

### Ηπατικά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν είχατε προβλήματα με το ήπαρ σας στο παρελθόν, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος προτού αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Μετάδοση του HIV σε άλλους

Η λοίμωξη με HIV είναι μια λοίμωξη μεταδιδόμενη μέσω επαφής με το αίμα ή σεξουαλικής επαφής με ένα άτομο με τον HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

### Λοιμώξεις

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα της λοίμωξης, όπως πυρετός και/ή αίσθημα αδιαθεσίας. Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων, μπορεί να παρουσιασθούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της αντι-HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι αυτά τα συμπτώματα προέρχονται από τη βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού, που καθιστά δυνατή την καταπολέμηση λοιμώξεων που μπορεί να υπάρχουν χωρίς εμφανή συμπτώματα.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.

### Μυϊκά προβλήματα

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν εμφανίσετε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία, ή αδυναμία για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### Δερματικά προβλήματα

Επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε εξάνθημα. Σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές και αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν αυτό το φάρμακο.

### **Άλλα φάρμακα και Isentress**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα με ή χωρίς ιατρική συνταγή.

Το Isentress μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει, ή μπορεί να πάρετε:

- αντιόξινα (ένας παράγοντας που αντισταθμίζει ή εξουδετερώνει το οξύ στο στομάχι για να ανακουφίσει από τη δυσπεψία και την καούρα). Δεν συνιστάται η λήψη του Isentress με ορισμένα αντιόξινα (αυτά που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο). Ενημερώστε τον γιατρό σας για άλλα αντιόξινα που μπορεί να παίρνετε.
- ριφαμπικίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση) διότι μπορεί να σας μειώσει τα επίπεδα του Isentress. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας αυξήσει τη δόση του Isentress εάν λαμβάνετε ριφαμπικίνη.

### **Λήψη του Isentress με τροφή και ποτό**

Βλέπε την παράγραφο 3.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Τα μασώμενα δισκία Isentress δεν συνιστώνται κατά την κύηση διότι δεν έχουν μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες.
- Γυναίκες με νόσο HIV δεν θα πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους, διότι μπορεί τα μωρά να μολυνθούν με τη νόσο HIV μέσω του θηλασμού. Μιλήστε με τον γιατρό σας για τον καλύτερο τρόπο να δώσετε τροφή στο μωρό σας.

Ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας για οδηγίες προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα, μην οδηγείτε αυτοκίνητα ή δίκυκλα οχήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

### **Τα μασώμενα δισκία Isentress περιέχουν φρουκτόζη και σορβιτόλη**

Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οι γλυκαντικές ύλες που περιέχονται σε αυτό το φάρμακο μπορεί να είναι επιβλαβείς για τα δόντια.

### **Τα μασώμενα δισκία Isentress περιέχουν ασπαρτάμη**

Το Isentress περιέχει ασπαρτάμη, μια πηγή φαινυλαλανίνης που μπορεί να είναι επιβλαβής σε ανθρώπους με φαινυλκετονουρία.

## **3. Πώς να πάρετε το Isentress**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Το Isentress πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη νόσο HIV.

Το μασώμενο δισκίο των 100 mg μπορεί να διαχωριστεί σε ίσες δόσεις εάν είναι απαραίτητο. Ωστόσο η θραύση των δισκίων θα πρέπει να αποφεύγεται.

### **Πόσο πρέπει να πάρετε**

#### **Δόση για παιδιά ηλικίας 2 έως 11 ετών**

Ο γιατρός θα καθορίσει τη σωστή δόση του μασώμενου δισκίου με βάση την ηλικία και το βάρος του παιδιού. Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 300 mg δύο φορές ημερησίως. Ο γιατρός θα σας πει πόσα μασώμενα δισκία πρέπει να πάρει το παιδί σας.

Το Isentress είναι επίσης διαθέσιμο ως δισκίο των 400 mg, δισκίο των 600 mg και κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

Μην εναλλάσσετε μεταξύ του μασώμενου δισκίου, των κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα, του δισκίου των 600 mg ή του δισκίου των 400 mg χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Τα παιδιά θα πρέπει να τηρούν το πρόγραμμα επισκέψεων με τον γιατρό τους, γιατί θα πρέπει η δοσολογία του Isentress να αναπροσαρμόζεται καθώς μεγαλώνουν, αναπτύσσονται ή αυξάνουν το βάρος τους. Ο γιατρός τους μπορεί επίσης να θελήσει να συνταγογραφήσει το δισκίο των 400 mg όταν θα είναι ικανά να καταπιούν ένα δισκίο.

Μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο με ή χωρίς τροφή ή ποτό.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Isentress από την κανονική**

Μην παίρνετε περισσότερα δισκία από όσα σας συνέστησε ο γιατρός σας. Εάν πάρετε περισσότερα δισκία απ' ό,τι πρέπει, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Isentress**

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την όσο πιο γρήγορα τη θυμηθείτε.
- Ωστόσο, εάν πλησιάζει ο χρόνος για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που δεν πήρατε και συνεχίστε με το κανονικό σας πρόγραμμα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Isentress**

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Isentress ακριβώς όπως σας συνέστησε ο γιατρός σας. Μην αλλάζετε τη δόση ή μη σταματάτε τη λήψη αυτού του φαρμάκου χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Μην το σταματήσετε διότι:

- Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε όλα τα φάρμακά σας για τη νόσο HIV όπως σας συνταγογραφήθηκαν και κατά τη σωστή ώρα της ημέρας. Αυτό μπορεί να βοηθήσει ώστε να δρουν τα φάρμακά σας καλύτερα. Αυτό μειώνει επίσης την πιθανότητα τα φάρμακά σας να σταματήσουν να είναι ικανά να καταπολεμήσουν τη νόσο HIV (που ονομάζεται επίσης «ανθεκτικότητα στο φάρμακο»).
- Εάν τα δισκία Isentress κοντεύουν να τελειώσουν, προμηθευτείτε και άλλα από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι δεν πρέπει να μείνετε χωρίς το φάρμακο, ακόμη και για μικρό διάστημα. Κατά τη διάρκεια μικρού διαλείμματος στη λήψη του φαρμάκου, η ποσότητα του ιού στο αίμα σας μπορεί να αυξηθεί. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι ο ιός HIV θα αποκτήσει ανθεκτικότητα στο Isentress και θα είναι δυσκολότερο να αντιμετωπισθεί.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** – αυτές είναι όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

**Επισκεφθείτε αμέσως γιατρό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες:**

- λοίμωξη λόγω έρπητα συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα
- αναιμία συμπεριλαμβανομένης αυτής λόγω χαμηλού σιδήρου
- σημεία και συμπτώματα λοίμωξης ή φλεγμονής
- ψυχική διαταραχή
- πρόθεση αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας
- φλεγμονή του στομάχου
- φλεγμονή του ήπατος
- ηπατική ανεπάρκεια
- αλλεργικό εξάνθημα
- ορισμένου τύπου νεφρικά προβλήματα
- κατάποση φαρμάκου σε ποσότητες μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες

Δείτε αμέσως έναν γιατρό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- μειωμένη όρεξη
- πρόβλημα κατά τον ύπνο, μη φυσιολογικά όνειρα, εφιάλτης, μη φυσιολογική συμπεριφορά, συναισθήματα έντονης θλίψης και απαξίωσης
- αίσθημα ζάλης, κεφαλαλγία
- αίσθημα περιστροφής
- φούσκωμα, κοιλιακός πόνος, διάρροια, υπερβολικά αέρια στο στομάχι ή στο έντερο, ναυτία, έμετος, δυσπεψία, ρέψιμο
- ορισμένα είδη εξανθήματος (περισσότερο συχνά εάν χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με δαρουναβίρη)
- κούραση, ασυνήθιστη κούραση ή αδυναμία, πυρετός
- αυξημένες τιμές αιματολογικών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα, αυξημένα επίπεδα λίπους στο αίμα, αυξημένα επίπεδα των ενζύμων από τους σιελογόνους αδένες ή το πάγκρεας

Όχι συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- λοίμωξη των ριζών των τριχών, γρίπη, λοίμωξη του δέρματος λόγω ιού, έμετος, ή διάρροια συνήθως προκαλούμενη από κάποιο παράγοντα λοίμωξης, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, απόστημα του λεμφαδένα
- μυρμηκία
- πόνος στους λεμφαδένες, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων, τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις, οίδημα στους αδένες του αυχένα, της μασχάλης και της βουβωνικής χώρας
- αλλεργική αντίδραση
- αυξημένη όρεξη, διαβήτη, αυξημένη χοληστερόλη και λιπίδια στο αίμα, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, υπερβολική δίψα, σοβαρή απώλεια βάρους, υψηλά επίπεδα λίπους (όπως χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) στο αίμα, διαταραχή του σωματικού λίπους
- αίσθημα άγχους, αίσθημα σύγχυσης, καταθλιπτική διάθεση, μεταβολές της διάθεσης, κρίση πανικού
- απώλεια μνήμης, πόνος του χεριού λόγω πίεσης του νεύρου, διαταραχή της προσοχής, ζάλη σε ταχείες αλλαγές της θέσης, μη φυσιολογική γεύση, αυξημένη υπνηλία, έλλειψη ενέργειας, αφηρημάδα, ημικρανία, απώλεια αισθήσεων, μούδιασμα ή αδυναμία των βραχιόνων και/ή των ποδιών, μυρμηκίαση, υπνηλία, κεφαλαλγία από τάση, τρόμος, κακής ποιότητας ύπνος
- οπτική διαταραχή
- βουητό, συριστικός ήχος, σφύριγμα, κουδούνισμα, ή άλλος επίμονος ήχος στα αυτιά
- αίσθημα παλμών, χαμηλός καρδιακός ρυθμός, γρήγοροι ή μη φυσιολογικοί καρδιακοί παλμοί
- αίσθημα έξαψης, υψηλή αρτηριακή πίεση
- τραχιά, βραχνή ή κουρασμένη φωνή, ρινική αιμορραγία, ρινική συμφόρηση

- άλγος άνω κοιλίας, πρωκτική δυσφορία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, οπισθοστερνικός καύσος, πόνος κατά την κατάποση, φλεγμονή στο πάγκρεας, έλκος ή ερεθισμός του στομάχου ή του ανώτερου εντέρου, πρωκτική αιμορραγία, στομαχική δυσφορία, φλεγμονή των ούλων, διογκωμένη γλώσσα με ερυθρωπές πληγές
- συσσώρευση λίπους στο ήπαρ
- ακμή, ασυνήθης απώλεια ή λέπτυνση μαλλιών, ερυθρότητα του δέρματος, ασυνήθιστη κατανομή λίπους στο σώμα, αυτό μπορεί να περιλαμβάνει απώλεια λίπους από τα πόδια, τους βραχίονες, και το πρόσωπο, και αύξηση του λίπους στην κοιλιακή χώρα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, πάχυνση και φαγούρα του δέρματος λόγω επαναλαμβανόμενων εκδορών, δερματικές βλάβες, ξηρό δέρμα
- πόνος στις αρθρώσεις, επώδυνη αρθροπάθεια, οσφυαλγία, πόνος των οστών/μυών, μυϊκή ευαισθησία ή αδυναμία, πόνος στον αυχένα, πόνος βραχιόνων ή ποδιών, φλεγμονή των τενόντων, μείωση της ποσότητας μεταλλικών στοιχείων στο οστό
- λίθοι στα νεφρά, ούρηση κατά τη νύχτα, κύστη στον νεφρό
- στυτική δυσλειτουργία, διόγκωση των μαστών στους άνδρες, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
- δυσφορία στον θώρακα, ρίγη, οίδημα προσώπου, αίσθημα εκνευρισμού, γενικά αίσθημα αδιαθεσίας, τραχηλική μάζα, οίδημα χεριών, αρθρώσεων ή ποδιών, άλγος
- μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων στο αίμα, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα (είδος κυττάρων που βοηθούν στην πήξη του αίματος), εξέταση στο αίμα που δείχνει μειωμένη νεφρική λειτουργία, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, αυξημένα μυϊκά ένζυμα στο αίμα, παρουσία σακχάρου στα ούρα, παρουσία ερυθροκυττάρων στα ούρα, αύξηση βάρους, αύξηση του μεγέθους της μέσης, μειωμένη πρωτεΐνη στο αίμα (λευκωματίνη), αύξηση του χρόνου πήξης του αίματος

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

- υπερδραστηριότητα

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Isentress**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία με τη φιάλη καλά κλεισμένη. Διατηρείτε το αφυγραντικό μέσο στη φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Το προϊόν αυτό δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης πριν το άνοιγμα της σφράγισης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

##### **Τι περιέχει το Isentress**

Η δραστική ουσία είναι η ραλτεγκραβίρη.

#### Μασώμενα δισκία 25 mg:

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει 25 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

Τα άλλα συστατικά είναι: υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, σουκραλόζη, σακχαρίνη νατριούχος, νάτριο κιτρικό διϋδρικό, μαννιτόλη, σιδήρου οξείδιο κίτρινο, αμμώνιο μονογλυκυρριζινικό, σορβιτόλη (E420), φρουκτόζη, φυσικής και τεχνητής προέλευσης βελτιωτικά γεύσης (πορτοκάλι, μπανάνα και κάλυψης), ασπαρτάμη (E951), κροσποβιδόνη Τύπου Α, στεατικό μαγνήσιο, νάτριο στεατυλοφουμαρικό, αιθυλοκυτταρίνη 20 cP, υδροξείδιο του αμμωνίου, τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας, ελαϊκό οξύ, υπρομελλόζη 2910/6cP και πολυαιθυλενογλυκόλη/PEG 400.

#### Μασώμενα δισκία 100 mg:

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει 100 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

Τα άλλα συστατικά είναι: υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, σουκραλόζη, σακχαρίνη νατριούχος, νάτριο κιτρικό διϋδρικό, μαννιτόλη, σιδήρου οξείδιο ερυθρό, σιδήρου οξείδιο κίτρινο, αμμώνιο μονογλυκυρριζινικό, σορβιτόλη (E420), φρουκτόζη, φυσικής και τεχνητής προέλευσης βελτιωτικά γεύσης (πορτοκάλι, μπανάνα και κάλυψης), ασπαρτάμη (E951), κροσποβιδόνη Τύπου Α, στεατικό μαγνήσιο, νάτριο στεατυλοφουμαρικό, αιθυλοκυτταρίνη 20cP, υδροξείδιο του αμμωνίου, τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας, ελαϊκό οξύ, υπρομελλόζη 2910/6cP και πολυαιθυλενογλυκόλη/PEG 400.

### **Εμφάνιση του Isentress και περιεχόμενα της συσκευασίας**

#### Μασώμενα δισκία 25 mg:

Ανοιχτού κίτρινου χρώματος, με γεύση πορτοκάλι-μπανάνα, στρογγυλό μασώμενο δισκίο, με το εταιρικό λογότυπο της MSD στη μία πλευρά και το «473» στην άλλη πλευρά.

Διατίθεται ένα μέγεθος συσκευασίας: 1 φιάλη με 60 δισκία.

#### Μασώμενα δισκία 100 mg:

Ανοιχτού πορτοκαλί χρώματος, με γεύση πορτοκάλι-μπανάνα, σχήματος οβάλ μασώμενο δισκίο, με εγκοπή και στις δύο πλευρές, με το εταιρικό λογότυπο της MSD και το «477» στη μία πλευρά και χωρίς εγχάραξη στην άλλη πλευρά.

Διατίθεται ένα μέγεθος συσκευασίας: 1 φιάλη με 60 δισκία.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

#### **BE**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **LT**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **BG**

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

#### **LU**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**CZ**

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

**DK**

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

**DE**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**EE**

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

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

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

**HR**

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

**IE**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**IS**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**IT**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**HU**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**MT**

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

**NL**

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

**NO**

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

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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



**CY**

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

**SE**

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

**LV**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**UK**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Isentress 100 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα ραλτεγκραβίρη

Εάν είστε γονιός παιδιού ή φροντίζετε ένα παιδί που λαμβάνει Isentress, παρακαλείστε να διαβάσετε προσεκτικά αυτές τις πληροφορίες. Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να δίνετε αυτό το φάρμακο στο παιδί σας, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Isentress και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Isentress
3. Πώς να πάρετε το Isentress
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Isentress
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. **Οδηγίες χρήσης** - βλ. το φυλλάδιο για το πώς να παρασκευάσετε και να χορηγήσετε το φάρμακο

#### 1. Τι είναι το Isentress και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Isentress

Το Isentress περιέχει τη δραστική ουσία ραλτεγκραβίρη. Το Isentress είναι ένα αντιικό φάρμακο που δρα έναντι του Ιού Ανοσοανεπάρκειας σε Ανθρώπους (HIV). Αυτός είναι ο ιός που προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS).

##### Πώς δρα το Isentress

Ο ιός παράγει ένα ένζυμο που ονομάζεται HIV ιντεγκράση. Αυτό βοηθά τον ιό να πολλαπλασιάζεται στα κύτταρα του σώματός σας. Το Isentress αναστέλλει τη λειτουργία αυτού του ενζύμου. Εάν χρησιμοποιηθεί με άλλα φάρμακα, το Isentress μπορεί να μειώσει την ποσότητα του HIV στο αίμα σας (αυτό ονομάζεται «ικό φορτίο» σας) και να αυξήσει τον αριθμό των CD4-κυττάρων σας (ένας τύπος λευκοκυττάρων που παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση ενός υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος που βοηθά στην καταπολέμηση λοιμώξεων). Η μείωση της ποσότητας του HIV στο αίμα σας μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού σας συστήματος. Αυτό σημαίνει ότι το σώμα σας μπορεί να καταπολεμήσει τη λοίμωξη καλύτερα.

##### Πότε πρέπει να χρησιμοποιείται το Isentress

Το Isentress χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων, παιδιών, νηπίων και βρεφών που έχουν προσβληθεί από HIV και για τη θεραπεία νεογέννητων μωρών που εκτέθηκαν σε λοίμωξη HIV-1 από τη μητέρα. Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το Isentress για να σας βοηθήσει να ελέγξετε τη λοίμωξη HIV.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Isentress

### Μην πάρετε το Isentress

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ραλτεγκραβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Isentress. Θυμηθείτε ότι το Isentress δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να συνεχίζετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη νόσο HIV. Θα πρέπει να συνεχίσετε να επισκέπτεστε τον γιατρό σας τακτικά για όσο λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

#### Προβλήματα ψυχικής υγείας

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας. Έχει αναφερθεί κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένων των αυτοκτονικών σκέψεων και συμπεριφορών, σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν αυτό το φάρμακο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας.

#### Προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να παρουσιάσουν μια νόσο των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από την απώλεια της αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή πτώση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μεταξύ άλλων μπορεί να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, άλγη και πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και της ωμοπλάτης) και η δυσκολία στην κίνηση. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

#### Ηπατικά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν είχατε προβλήματα με το ήπαρ σας στο παρελθόν, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος προτού αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο.

#### Μετάδοση του HIV σε άλλους

Η λοίμωξη με HIV είναι μια λοίμωξη μεταδιδόμενη μέσω επαφής με το αίμα ή σεξουαλικής επαφής με ένα άτομο με τον HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

#### Λοιμώξεις

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα της λοίμωξης, όπως πυρετός και/ή αίσθημα αδιαθεσίας. Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων, μπορεί να παρουσιασθούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της αντι-HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι αυτά τα συμπτώματα προέρχονται από τη βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού, που καθιστά δυνατή την καταπολέμηση λοιμώξεων που μπορεί να υπάρχουν χωρίς εμφανή συμπτώματα.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα,

παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.

#### Μυϊκά προβλήματα

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν εμφανίσετε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία, ή αδυναμία για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο.

#### Δερματικά προβλήματα

Επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε εξάνθημα. Σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές και αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν αυτό το φάρμακο.

#### **Άλλα φάρμακα και Isentress**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα με ή χωρίς ιατρική συνταγή.

Το Isentress μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει, ή μπορεί να πάρετε:

- αντιόξινα (ένας παράγοντας που αντισταθμίζει ή εξουδετερώνει το οξύ στο στομάχι για να ανακουφίσει από τη δυσπεψία και την καούρα). Δεν συνιστάται η λήψη του Isentress με ορισμένα αντιόξινα (αυτά που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο). Ενημερώστε τον γιατρό σας για άλλα αντιόξινα που μπορεί να παίρνετε.
- ριφαμπικίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση) διότι μπορεί να σας μειώσει τα επίπεδα του Isentress. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας αυξήσει τη δόση του Isentress εάν λαμβάνετε ριφαμπικίνη.

#### **Λήψη του Isentress με τροφή και ποτό**

Βλέπε την παράγραφο 3.

#### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα Isentress δεν συνιστώνται κατά την κύηση διότι δεν έχουν μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες.
- Γυναίκες με νόσο HIV δεν θα πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους, διότι μπορεί τα μωρά να μολυνθούν με τη νόσο HIV μέσω του θηλασμού. Μιλήστε με τον γιατρό σας για τον καλύτερο τρόπο να δώσετε τροφή στο μωρό σας.

Ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας για οδηγίες προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα, μην οδηγείτε αυτοκίνητα ή δίκυκλα οχήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

#### **Τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα Isentress περιέχουν φρουκτόζη, σορβιτόλη και σακχαρόζη**

Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οι γλυκαντικές ύλες που περιέχονται σε αυτό το φάρμακο μπορεί να είναι επιβλαβείς για τα δόντια.

### **3. Πώς να πάρετε το Isentress**

Πάντοτε να δίνετε το φάρμακο αυτό στο παιδί σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή

τον νοσοκόμο του παιδιού σας. Το Isentress πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη νόσο HIV.

- Βλ. τις οδηγίες χρήσης στο φυλλάδιο για το πώς να παρασκευάσετε και να χορηγήσετε μια δόση του Isentress. Φυλάξτε το φυλλάδιο και ακολουθήστε τις οδηγίες του κάθε φορά που προετοιμάζετε το φάρμακο. Να έχετε το φυλλάδιο αυτό μαζί σας όταν επισκέπτεστε τον γιατρό του παιδιού σας.
- Βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος θα εξηγήσει πώς να αναμίξετε και να χορηγήσετε τη σωστή δόση στο παιδί σας.
- Τα κοκκία πρέπει να αναμιχθούν με νερό πριν τη χρήση. Πρέπει να τα χορηγήσετε στο παιδί σας εντός 30 λεπτών από την ανάμιξη.
- Η δόση θα αλλάζει με την πάροδο του χρόνου. Φροντίστε να ακολουθείτε τις οδηγίες του γιατρού σας. Ο γιατρός θα σας πει εάν και πότε πρέπει να σταματήσετε να δίνετε το Isentress στο παιδί σας.

### **Πόσο πρέπει να πάρετε**

Ο γιατρός θα καθορίσει τη σωστή δόση των κοκκίων για πόσιμο ελαιώδη με βάση την ηλικία και το βάρος του βρέφους ή του νήπιου. Ο γιατρός θα σας πει πόση ποσότητα από το πόσιμο ελαιώδη πρέπει να πάρει το βρέφος ή το νήπιο.

Το παιδί σας μπορεί να πάρει το φάρμακο αυτό με ή χωρίς τροφή ή ποτό.

Το Isentress είναι επίσης διαθέσιμο ως δισκίο των 400 mg, δισκίο των 600 mg και μασώμενο δισκίο. Μην εναλλάσσετε μεταξύ των κοκκίων για πόσιμο ελαιώδη, του μασώμενου δισκίου, του δισκίου των 600 mg ή του δισκίου των 400 mg χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας.

Τα παιδιά θα πρέπει να τηρούν το πρόγραμμα επισκέψεων με τον γιατρό τους, γιατί θα πρέπει η δοσολογία του Isentress να αναπροσαρμόζεται καθώς μεγαλώνουν, αναπτύσσονται ή αυξάνουν το βάρος τους. Ο γιατρός τους μπορεί επίσης να θελήσει να συνταγογραφήσει το μασώμενο δισκίο όταν θα είναι ικανά να μασήσουν ένα δισκίο.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Isentress από την κανονική**

Μην παίρνετε περισσότερο Isentress από όσο σας συνέστησε ο γιατρός σας. Εάν πάρετε περισσότερο απ' ό τι πρέπει, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Isentress**

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την όσο πιο γρήγορα τη θυμηθείτε.
- Ωστόσο, εάν πλησιάζει ο χρόνος για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που δεν πήρατε και συνεχίστε με το κανονικό σας πρόγραμμα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Isentress**

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Isentress ακριβώς όπως σας συνέστησε ο γιατρός σας. Μην αλλάζετε τη δόση ή μη σταματάτε τη λήψη αυτού του φαρμάκου χωρίς να έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Μην το σταματήσετε διότι:

- Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε όλα τα φάρμακά σας για τη νόσο HIV όπως σας συνταγογραφήθηκαν και κατά τη σωστή ώρα της ημέρας. Αυτό μπορεί να βοηθήσει ώστε να δρουν τα φάρμακά σας καλύτερα. Αυτό μειώνει επίσης την πιθανότητα τα φάρμακά σας να σταματήσουν να είναι ικανά να καταπολεμήσουν τη νόσο HIV (που ονομάζεται επίσης «ανθεκτικότητα στο φάρμακο»).
- Εάν το απόθεμα σας σε Isentress κοντεύει να τελειώσει, προμηθευτείτε και άλλο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι δεν πρέπει να μείνετε χωρίς το φάρμακο, ακόμη και για μικρό διάστημα. Κατά τη διάρκεια μικρού διαλείμματος στη λήψη του φαρμάκου, η ποσότητα του ιού στο αίμα σας μπορεί να αυξηθεί. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι ο ιός HIV θα αποκτήσει ανθεκτικότητα στο Isentress και θα είναι δυσκολότερο να αντιμετωπισθεί.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** – αυτές είναι όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

**Επισκεφθείτε αμέσως γιατρό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες:**

- λοίμωξη λόγω έρπητα συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα
- αναιμία συμπεριλαμβανομένης αυτής λόγω χαμηλού σιδήρου
- σημεία και συμπτώματα λοίμωξης ή φλεγμονής
- ψυχική διαταραχή
- πρόθεση αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας
- φλεγμονή του στομάχου
- φλεγμονή του ήπατος
- ηπατική ανεπάρκεια
- αλλεργικό εξάνθημα
- ορισμένου τύπου νεφρικά προβλήματα
- κατάποση φαρμάκου σε ποσότητες μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες

Δείτε αμέσως έναν γιατρό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Συχνές:** οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- μειωμένη όρεξη
- πρόβλημα κατά τον ύπνο, μη φυσιολογικά όνειρα, εφιάλτης, μη φυσιολογική συμπεριφορά, συναισθήματα έντονης θλίψης και απαξίωσης
- αίσθημα ζάλης, κεφαλαλγία
- αίσθημα περιστροφής
- φούσκωμα, κοιλιακός πόνος, διάρροια, υπερβολικά αέρια στο στομάχι ή στο έντερο, ναυτία, έμετος, δυσπεψία, ρέψιμο
- ορισμένα είδη εξανθήματος (περισσότερο συχνά εάν χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με δαρουναβίρη)
- κούραση, ασυνήθιστη κούραση ή αδυναμία, πυρετός
- αυξημένες τιμές αιματολογικών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα, αυξημένα επίπεδα λίπους στο αίμα, αυξημένα επίπεδα των ενζύμων από τους σιελογόνους αδένες ή το πάγκρεας

**Όχι συχνές:** οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- λοίμωξη των ριζών των τριχών, γρίπη, λοίμωξη του δέρματος λόγω ιού, έμετος ή διάρροια συνήθως προκαλούμενη από κάποιο παράγοντα λοίμωξης, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, απόστημα του λεμφαδένα
- μυρμηκιά
- πόνος στους λεμφαδένες, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων, τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις, οίδημα στους αδένες του αυχένα, της μασχάλης και της βουβωνικής χώρας
- αλλεργική αντίδραση
- αυξημένη όρεξη, διαβήτης, αυξημένη χοληστερόλη και λιπίδια στο αίμα, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, υπερβολική δίψα, σοβαρή απώλεια βάρους, υψηλά επίπεδα λίπους (όπως χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) στο αίμα, διαταραχή του σωματικού λίπους
- αίσθημα άγχους, αίσθημα σύγχυσης, καταθλιπτική διάθεση, μεταβολές της διάθεσης, κρίση πανικού
- απώλεια μνήμης, πόνος του χεριού λόγω πίεσης του νεύρου, διαταραχή της προσοχής, ζάλη σε ταχείες αλλαγές της θέσης, μη φυσιολογική γεύση, αυξημένη υπνηλία, έλλειψη ενέργειας,

αφηρημάδα, ημικρανία, απώλεια αισθήσεων, μούδιασμα ή αδυναμία των βραχιόνων και/ή των ποδιών, μυρμηκίαση, υπνηλία, κεφαλαλγία από τάση, τρόμος, κακής ποιότητας ύπνος

- οπτική διαταραχή
- βουητό, συριστικός ήχος, σφύριγμα, κουδούνισμα, ή άλλος επίμονος ήχος στα αυτιά
- αίσθημα παλμών, χαμηλός καρδιακός ρυθμός, γρήγοροι ή μη φυσιολογικοί καρδιακοί παλμοί
- αίσθημα έξαψης, υψηλή αρτηριακή πίεση
- τραχιά, βραχνή ή κουρασμένη φωνή, ρινική αιμορραγία, ρινική συμφόρηση
- άλγος άνω κοιλίας, πρωκτική δυσφορία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, οπισθοστερνικός καύσος, πόνος κατά την κατάποση, φλεγμονή στο πάγκρεας, έλκος ή ερεθισμός του στομάχου ή του ανώτερου εντέρου, πρωκτική αιμορραγία, στομαχική δυσφορία, φλεγμονή των ούλων, διογκωμένη γλώσσα με ερυθρωπές πληγές
- συσσώρευση λίπους στο ήπαρ
- ακμή, ασυνήθης απώλεια ή λέπτυνση μαλλιών, ερυθρότητα του δέρματος, ασυνήθιστη κατανομή λίπους στο σώμα, αυτό μπορεί να περιλαμβάνει απώλεια λίπους από τα πόδια, τους βραχίονες, και το πρόσωπο, και αύξηση του λίπους στην κοιλιακή χώρα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, πάχυνση και φαγούρα του δέρματος λόγω επαναλαμβανόμενων εκδορών, δερματικές βλάβες, ξηρό δέρμα
- πόνος στις αρθρώσεις, επώδυνη αρθροπάθεια, οσφυαλγία, πόνος των οστών/μυών, μυϊκή ευαισθησία ή αδυναμία, πόνος στον αυχένα, πόνος βραχιόνων ή ποδιών, φλεγμονή των τενόντων, μείωση της ποσότητας μεταλλικών στοιχείων στο οστό
- λίθοι στα νεφρά, ούρηση κατά τη νύχτα, κύστη στον νεφρό
- στυτική δυσλειτουργία, διόγκωση των μαστών στους άνδρες, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
- δυσφορία στον θώρακα, ρίγη, οίδημα προσώπου, αίσθημα εκνευρισμού, γενικά αίσθημα αδιαθεσίας, τραχηλική μάζα, οίδημα χεριών, αρθρώσεων ή ποδιών, άλγος
- μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων στο αίμα, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα (είδος κυττάρων που βοηθούν στην πήξη του αίματος), εξέταση στο αίμα που δείχνει μειωμένη νεφρική λειτουργία, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, αυξημένα μυϊκά ένζυμα στο αίμα, παρουσία σακχάρου στα ούρα, παρουσία ερυθροκυττάρων στα ούρα, αύξηση βάρους, αύξηση του μεγέθους της μέσης, μειωμένη πρωτεΐνη στο αίμα (λευκωματίνη), αύξηση του χρόνου πήξης του αίματος

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

- υπερδραστηριότητα

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Isentress**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στον φακελλίσκο μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα θα πρέπει να δίνονται στον ασθενή εντός 30 λεπτών από την ανάμιξη τους.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Το προϊόν αυτό δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης. Μην ανοίξετε τους φακελλίσκους του Isentress έως ότου είστε έτοιμοι να προετοιμάσετε μια δόση.

Βλ. το φυλλάδιο οδηγιών χρήσης για τον σωστό τρόπο απόρριψης του φαρμάκου που περίσσειε.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Isentress

Η δραστική ουσία είναι η ραλτεγκραβίρη. Κάθε φακελλίσκος μιας χρήσης των κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 100 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).

Τα άλλα συστατικά είναι: υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, σουκραλόζη, μαννιτόλη, αμμώνιο μονογλυκυρριζινικό, σορβιτόλη (E420), φρουκτόζη, βελτιωτικό γεύσης μπανάνα, σακχαρόζη, κροσποβιδόνη Τύπου Α, στεατικό μαγνήσιο, αιθυλοκυτταρίνη 20cP, υδροξείδιο του αμμωνίου, τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας, ελαϊκό οξύ, υπρομελλόζη 2910/6cP, πολυαιθυλενογλυκόλη/PEG 400, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική και καρμελλόζη νατριούχος.

### Εμφάνιση του Isentress και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα με γεύση μπανάνα είναι μια λευκή έως υπόλευκη κόνις που μπορεί να περιέχει κίτρινα ή μπεζ έως σκουρόχρωμα σωματίδια μέσα σε έναν φακελλίσκο μιας χρήσης. Διατίθεται ένα μέγεθος συσκευασίας: 1 κουτί με 60 φακελλίσκους, δύο σύριγγες των 10 ml, δύο σύριγγες των 3 ml, δύο σύριγγες του 1 ml, 2 κύπελλα ανάμιξης, το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης και φυλλάδιο με οδηγίες χρήσης. Κάθε φακελλίσκος μιας χρήσης περιέχει 100 mg ραλτεγκραβίρης προς παρασκευή εναιωρήματος σε 10 ml νερού, παρέχοντας τελική συγκέντρωση ίση προς 10 mg ανά ml.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**BE**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**LT**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

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

**LU**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**CZ**  
Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**HU**  
MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**DK**  
MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**MT**  
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**DE**  
MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

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



**EE**

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

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

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

**HR**

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

**IE**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**IS**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**IT**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**CY**

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

**LV**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**NO**

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

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Οδηγίες Χρήσης

Να έχετε το φυλλάδιο αυτό μαζί σας όταν επισκέπτεστε τον γιατρό του παιδιού σας.

**Isentress 100 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα**  
ραλτεγκραβίρη

## Οδηγίες Χρήσης για μωρά

Το σετ αυτό έχει αλλάξει και μπορεί να είναι διαφορετικό από εκείνο που έχετε χρησιμοποιήσει στο παρελθόν.

- **NEES Οδηγίες για την προετοιμασία της δόσης**
- **NEA Ποσότητα νερού για την ανάμιξη του προϊόντος**
- **NEA Μεγέθη σύριγγας για τη μέτρηση της δόσης**

Φροντίστε να διαβάσετε και να κατανοήσετε αυτές τις οδηγίες χρήσης.

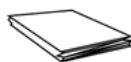
### Πριν Αρχίσετε

**Σημείωση:** Βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας θα σας δείξει πώς να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε το Isentress για πόσιμο εναιώρημα.

- Φροντίστε να κατανοήσετε τις οδηγίες αυτές πριν αρχίσετε. Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Είναι πολύ σημαντικό να μετρήσετε την ποσότητα νερού και Isentress προσεκτικά, χρησιμοποιώντας τη σωστή σύριγγα.
- Πριν χορηγήσετε το Isentress στο παιδί σας, ελέγξτε την ημερομηνία λήξης. Η ημερομηνία λήξης είναι τυπωμένη στο κουτί και στους φακελλίσκους Isentress.
- Η ποσότητα του Isentress εξαρτάται από την ηλικία και το βάρος του παιδιού σας, συνεπώς θα αλλάξει με την πάροδο του χρόνου. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώνει για τη σωστή δόση σε κάθε εξέταση, αφού πρώτα ζυγίσει το παιδί σας. Φροντίστε να είστε συνεπείς με τις επισκέψεις στον γιατρό σας, ώστε να λαμβάνετε νέες πληροφορίες για τη δόσολογία καθώς το παιδί σας μεγαλώνει. Κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας ζωής του παιδιού σας, θα χορηγείτε το Isentress 1 φορά την ημέρα. Έπειτα, θα το χορηγείτε 2 φορές την ημέρα.
- Το φυλλάδιο αυτό σας ενημερώνει για το πώς να:
  - Αναμίξετε το Isentress προς μια υγρή μορφή
  - Μετρήσετε τη σωστή δόση, χρησιμοποιώντας μια σύριγγα
  - Χορηγήσετε το Isentress στο παιδί σας
  - Καθαρίσετε

### Περιεχόμενα του Σετ

- Εξωτερικό κουτί
- Οδηγίες (αυτό το φυλλάδιο)
- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης



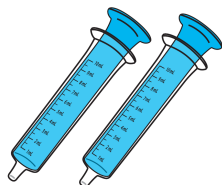
- 2 κύπελλα ανάμιξης



- 60 φακελλίσκοι κοκκίων Isentress



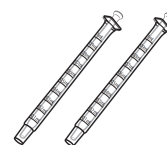
- 6 σύριγγες



2 μπλε (10 ml) σύριγγες



2 πράσινες (3 ml) σύριγγες

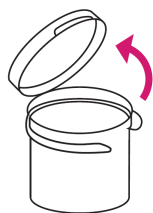


2 λευκές (1 ml) σύριγγες

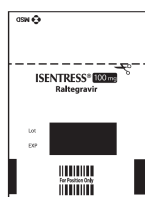
Το σετ περιέχει ένα επιπλέον κύπελλο και σετ συριγγών, σε περίπτωση που κάποιο χαθεί ή υποστεί βλάβη. Μη χρησιμοποιείτε κύπελλα ή σύριγγες που έχουν υποστεί βλάβη.

### Βήμα 1. Προετοιμαστείτε

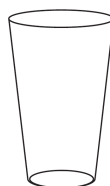
- Βάλτε το παιδί σας σε ασφαλές μέρος. Θα χρειαστείτε και τα δύο χέρια για να προετοιμάσετε το Isentress.
- Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
- Αφαιρέστε από το σετ όσα χρειάζεστε για να παρασκευάσετε 1 δόση και τοποθετήστε τα σε μια καθαρή επιφάνεια:



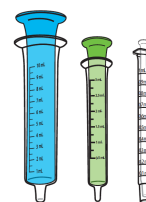
1 κύπελλο ανάμιξης  
(Χρησιμοποιώντας την προεξοχή στο κύπελλο ανάμιξης, ανοίξτε το πώμα)



1 φακελλίσκος  
κοκκίων Isentress



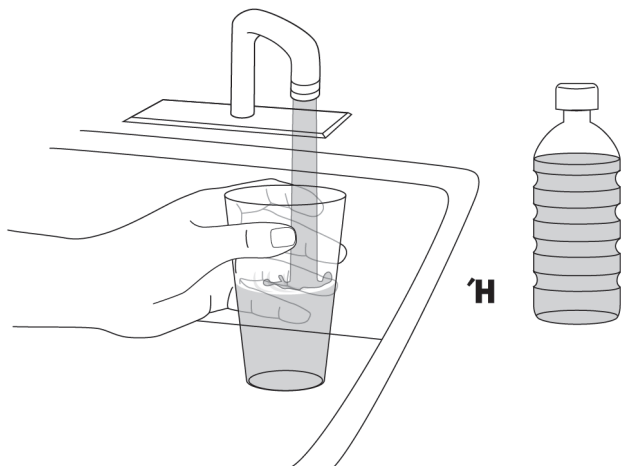
ένα καθαρό  
γυάλινο  
ποτήρι



3 σύριγγες  
(Να έχετε έτοιμη μία από κάθε μέγεθος,  
αν και θα χρειαστείτε μόνο 1 ή 2,  
αναλόγως του μεγέθους της δόσης)

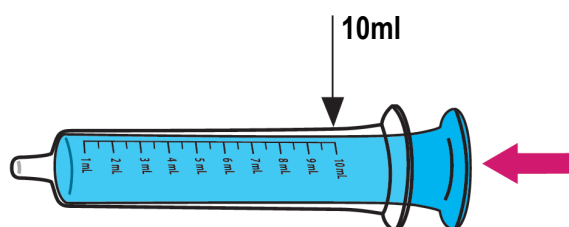
## Βήμα 2. Γεμίστε ένα γυάλινο ποτήρι με νερό

Γεμίστε το καθαρό γυάλινο ποτήρι με πόσιμο νερό θερμοκρασίας δωματίου από τη βρύση σας ή χρησιμοποιώντας εμφιαλωμένο μεταλλικό νερό.

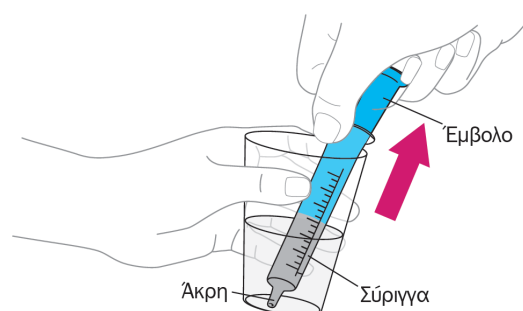


## Βήμα 3. Γεμίστε τη μπλε σύριγγα με νερό

Πιέστε το έμβολο της **μπλε** σύριγγας μέσα στη σύριγγα μέχρι το τέλος της διαδρομής.

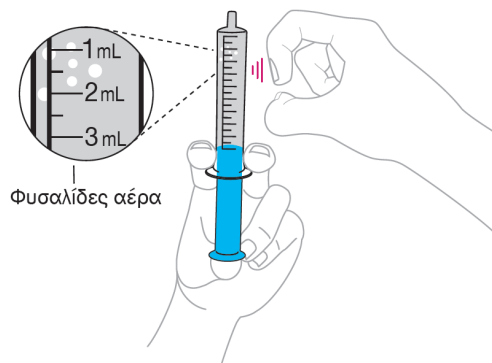


Βάλτε την άκρη της σύριγγας μέσα στο γυάλινο ποτήρι με το νερό. Τραβήξτε το έμβολο προς τα πίσω. Σταματήστε μόλις φτάσετε στην ένδειξη των 10 ml.

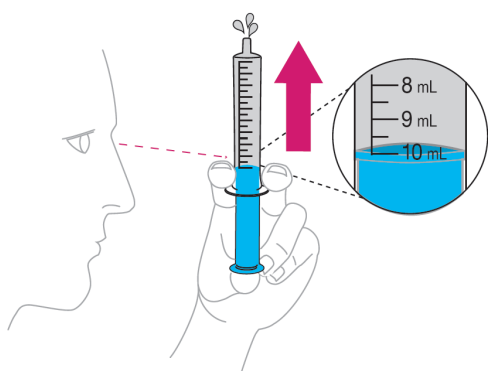


#### Βήμα 4. Ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα

Κρατήστε τη σύριγγα με την άκρη προς τα επάνω.  
Χτυπήστε την ελαφρά με το δάκτυλό σας για να μετατοπίσετε πιθανές φυσαλίδες αέρα προς τα επάνω.

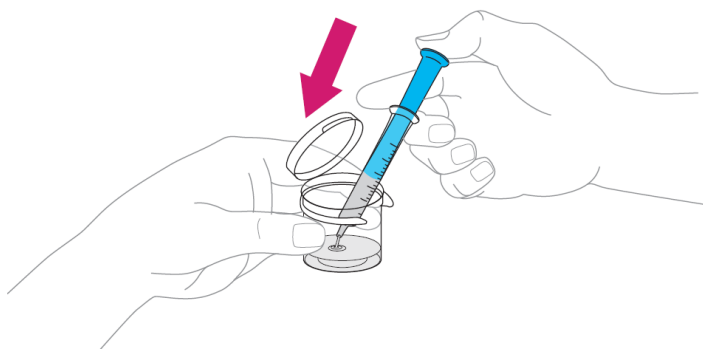


Πιέστε αργά το έμβολο προς τα επάνω  
για να αναγκάσετε τον αέρα να βγει έξω.



Ελέγξτε ξανά την ποσότητα νερού στη  
σύριγγα. Εάν είναι μικρότερη από 10 ml,  
βάλτε την άκρη ξανά μέσα στο νερό και  
τραβήξτε το έμβολο προς τα πίσω, μέχρι  
να φτάσετε στην ένδειξη των 10 ml.

#### Βήμα 5. Προσθέστε τα 10 ml νερού στο κύπελλο ανάμιξης

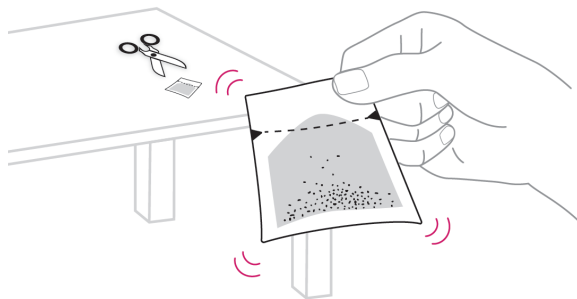


## Βήμα 6. Προσθέστε το Isentress στο κύπελλο

### Σημείωση πριν την προσθήκη του Isentress:

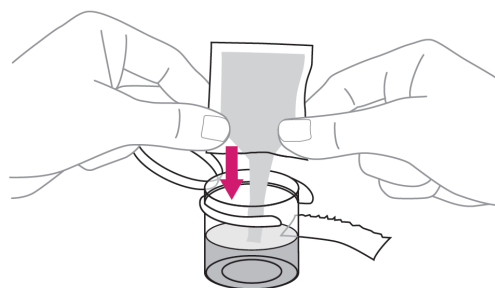
Φροντίστε εσείς και το παιδί σας να είστε έτοιμοι! Αφού αναμιζετε το Isentress, χρησιμοποιήστε το εντός 30 λεπτών.

Απορρίψτε τυχόν υπόλειμμα Isentress αφού έχετε χορηγήσει τη δόση στο παιδί σας.



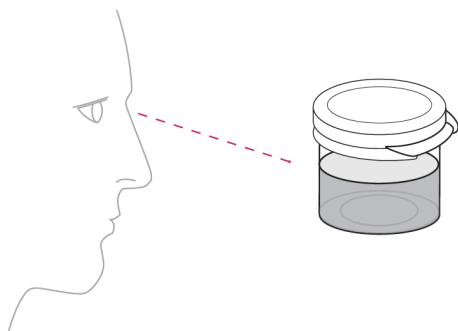
Ανοίξτε τον φακελλίσκο σκίζοντας ή κόβοντάς τον και προσθέστε όλα τα κοκκία στο νερό μέσα στο κύπελλο ανάμιξης. Βεβαιωθείτε ότι ο φακελλίσκος έχει αδειάσει εντελώς.

Πάρτε 1 φακελλίσκο ISENTRESS και ανακινήστε τα κοκκία προς το κάτω μέρος του φακελλίσκου.



## Βήμα 7. Αναμιζετε το Isentress με το νερό

Κλείστε καλά το πόμα του κυπέλλου ανάμιξης. Αναδεύστε ήπια το κύπελλο ανάμιξης επί 45 δευτερόλεπτα με κυκλικές κινήσεις για να αναμιχθούν τα κοκκία με το νερό. Χρησιμοποιήστε ένα ρολόι ή χρονόμετρο για να μετρήσετε τα 45 δευτερόλεπτα. **ΜΗΝ ΑΝΑΤΑΡΑΞΕΤΕ** το μίγμα



Ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι τα κοκκία έχουν αναμιχθεί. Εάν δεν έχουν αναμιχθεί, αναδεύστε περισσότερο. Το μίγμα θα πρέπει να φαίνεται θολό.

## Βήμα 8. Ελέγξτε τη συνταγή σας

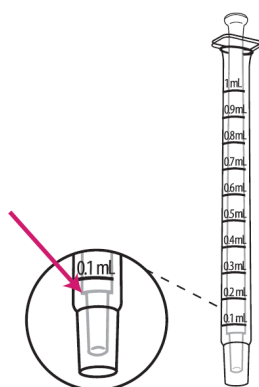
Χρησιμοποιήστε την ποσότητα δόσης σε «ml» που έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός.

Θυμηθείτε ότι η δόση μπορεί να αλλάζει κάθε φορά που επισκέπτεστε τον γιατρό, επομένως βεβαιωθείτε ότι έχετε όλες τις πρόσφατες πληροφορίες. Φροντίστε να είστε συνεπείς με όλες τις επισκέψεις στον γιατρό σας, έτσι ώστε το παιδί σας να λαμβάνει τη σωστή δόση!

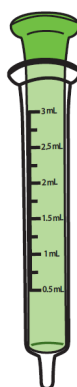
## Βήμα 9. Επιλέξτε τη σύριγγα που χρειάζεστε

Επιλέξτε τη σωστή σύριγγα για τη δόση του παιδιού σας:

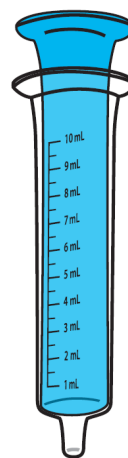
ΛΕΥΚΗ  
(1 ml)  
για 1 ml ή λιγότερο



ΠΡΑΣΙΝΗ  
(3 ml)  
για 1,5 ml έως 3 ml



ΜΠΛΕ  
(10 ml)  
για 3,5 ml έως 10 ml



Μετακινήστε αυτό το μέρος  
του εμβόλου  
στη σωστή ένδειξη  
της σύριγγας

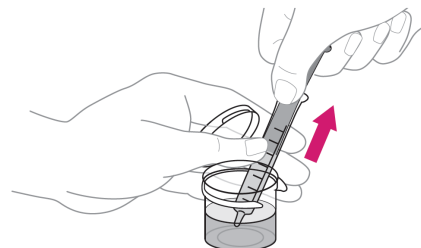
Έπειτα βρείτε την ένδειξη των ml στον κύλινδρο της σύριγγας που αντιστοιχεί στη δόση του παιδιού σας.

## Βήμα 10. Μετρήστε το Isentress

Πιέστε το έμβολο μέσα στον κύλινδρο της σύριγγας μέχρι το τέλος της διαδρομής.



Βάλτε την άκρη της σύριγγας μέσα στο κύπελλο με το Isentress που έχετε προετοιμάσει και τραβήξτε το έμβολο προς τα πίσω.



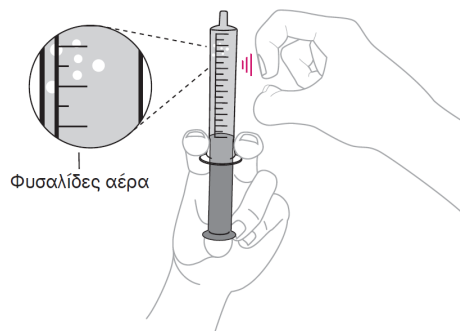
Σταματήστε μόλις φτάσετε στη γραμμή που αντιστοιχεί στη συνταγογραφημένη δόση του παιδιού σας.

### ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ:

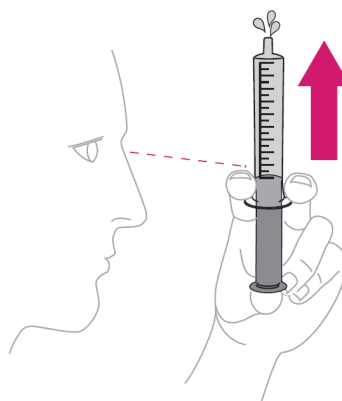
- Η δόση του παιδιού σας μπορεί να διαφέρει από αυτήν που φαίνεται σε αυτήν την εικόνα.
- Θα υπάρχει συνήθως υπόλειμμα Isentress, από αυτό που έχετε προετοιμάσει, μέσα στο κύπελλο ανάμιξης.

## Βήμα 11. Ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα

Κρατήστε τη σύριγγα με την άκρη προς τα επάνω. Χτυπήστε την ελαφρά με το δάκτυλό σας για να μετατοπίσετε πιθανές φυσαλίδες αέρα προς τα επάνω.



Πιέστε αργά το έμβολο για να αναγκάσετε τον αέρα να βγει έξω.



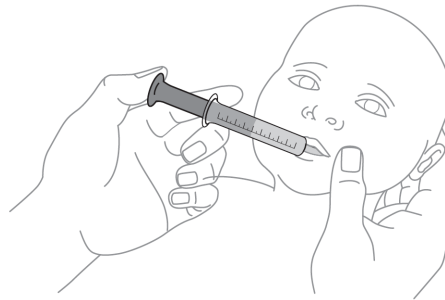
Ελέγξτε ξανά την ποσότητα του Isentress στη σύριγγα.

Εάν είναι μικρότερη από τη συνταγογραφημένη δόση, βάλτε την άκρη ξανά μέσα στο κύπελλο με το Isentress που έχετε προετοιμάσει και τραβήξτε το έμβολο προς τα πίσω, μέχρι να φτάσετε στην ένδειξη της σωστής δόσης.



## **Βήμα 12. Χορηγήστε το Isentress στο μωρό σας**

Βάλτε την άκρη της σύριγγας μέσα στο στόμα του μωρού σας έτσι ώστε να ακουμπάει είτε στο δεξιό είτε στο αριστερό μάγουλο.



Πιέστε αργά το έμβολο για να χορηγήσετε το Isentress που προετοιμάσατε. Εάν το παιδί σας αντιδράσει, βγάλτε την άκρη της σύριγγας από το στόμα και προσπαθήστε ξανά. Είναι σημαντικό το παιδί σας να πάρει όλη τη συνταγογραφημένη δόση (αλλά είναι εντάξει εάν μια μικρή ποσότητα παραμείνει στην άκρη της σύριγγας).

**ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ:** Εάν το παιδί σας δεν πάρει όλη τη συνταγογραφημένη δόση ή φτύσει ένα μέρος της, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για να μάθετε τι πρέπει να κάνετε.

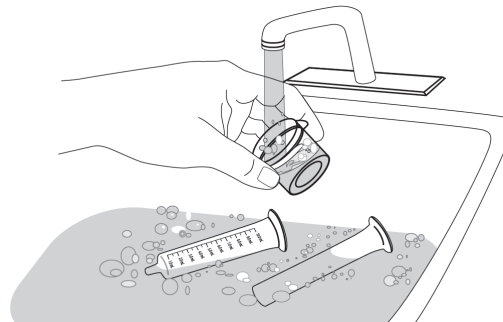
## **Βήμα 13. Καθαρίστε**

Αδειάστε το υπόλειμμα του Isentress που έχετε προετοιμάσει στα απορρίμματα.

**Μην το αδειάσετε στον νεροχύτη.**

Αφαιρέστε τα έμβολα από όλες τις σύριγγες χρησιμοποιήσατε.

Πλύνετε με τα χέρια σας τις σύριγγες, τα έμβολα και το κύπελλο ανάμιξης με ζεστό νερό και σαπούνι για τα πιάτα. Μην πλύνετε στο πλυντήριο πιάτων.



Ξεπλύνετε με νερό και στεγνώστε στον αέρα. Τοποθετήστε τα πάντα σε ένα καθαρό, στεγνό μέρος.

## **Πώς θα πρέπει να φυλάξω το Isentress;**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην ανοίξετε τους φακελλίσκους του Isentress έως ότου είστε έτοιμοι να προετοιμάσετε μια δόση.

**Φροντίστε να είστε συνεπείς με τις επισκέψεις στον γιατρό σας, ώστε να γνωρίζετε πάντα πόσο Isentress πρέπει να χορηγήσετε.**