

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 400 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje raltegravirum 400 mg (jako raltegravirum kalicum).

### Pomocná(é) látka(y) se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 26,06 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžová, oválná tableta, s označením „227“ na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ISENTRESS je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě infekce virem lidské imunodeficiencie (HIV-1) (viz body 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

#### Dávkování

Přípravek ISENTRESS je nutno používat v kombinaci s jinými účinnými antiretrovirovými terapiemi (ART, anti-retroviral therapies) (viz body 4.4 a 5.1).

#### *Dospělí*

Doporučené dávkování je 400 mg (jedna tableta) dvakrát denně.

#### *Pediatrická populace*

Doporučená dávka u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 25 kilogramů je 400 mg (jedna tableta) dvakrát denně. Pokud nejsou schopny tabletu polknout, zvažte žvýkáci tabletu.

Další dostupné lékové formy a síly:

Přípravek ISENTRESS je k dispozici rovněž ve formě žvýkácích tablet a ve formě granulí pro perorální suspenzi. Další informace o dávkování žvýkácích tablet a granulí pro perorální suspenzi naleznete v souhrnech údajů o přípravku těchto lékových forem.

Bezpečnost a účinnost raltegraviru nebyly u předčasně narozených (< 37 týdnů gestace) a u novorozenců s nízkou porodní hmotností (< 2 000 g) stanoveny. Pro tuto skupinu nejsou dostupná žádná data a nelze stanovit doporučené dávkování.

V případě žvýkácích tablet je maximální dávka 300 mg dvakrát denně. Jelikož obě lékové formy mají rozdílný farmakokinetický profil, ani žvýkáci tablety, ani granule pro perorální suspenzi se nesmí zaměňovat za 400mg tabletu nebo za 600mg tabletu (viz bod 5.2). Žvýkáci tablety a granule pro

perorální suspenzi nebyly hodnoceny u dospívajících (12 až 18 let věku) a dospělých infikovaných HIV.

Přípravek ISENTRESS je rovněž dostupný pro dospělé a pediatrické pacienty (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) jako 600mg tablety k podávání dávky 1 200 mg jednou denně (dvě 600mg tablety) u dosud neléčených pacientů nebo u pacientů, kteří jsou virologicky suprimováni úvodním režimem 400 mg dvakrát denně. Čtyřistamiligramová tableta nemá být použita k podávání dávky 1 200 mg jednou denně. Další informace týkající se použití 600mg tablet jsou uvedeny v odpovídajícím souhrnu údajů o přípravku.

#### *Starší osoby*

O používání raltegraviru u starších osob jsou k dispozici omezené informace (viz bod 5.2). Proto se u této populace pacientů musí přípravek ISENTRESS používat opatrně.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná. Bezpečnost a účinnost raltegraviru nebyly u pacientů se závažnými základními poruchami jater stanoveny. Přípravek ISENTRESS se tudíž u pacientů s těžkou poruchou funkce jater musí používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek ISENTRESS 400 mg tablety lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Tablety se nesmějí žvýkat, drtit ani dělit, a to kvůli předpokládaným změnám farmakokinetického profilu.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Obecné

Pacienty je třeba upozornit na to, že současná antiretrovirová terapie neléčí infekci HIV a nezabraňuje přenosu HIV na jiné osoby krví.

Raltegravir má relativně nízkou genetickou bariéru vůči rezistenci. Proto, pokud je to možné, musí se raltegravir podávat spolu se dvěma dalšími aktivními antiretrovirovými, aby se minimalizoval potenciál virologického selhání a vzniku rezistence (viz bod 5.1).

Při léčbě dosud neléčených pacientů jsou údaje z klinických studií o použití raltegraviru omezeny na použití v kombinaci se dvěma nukleotidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) (emtricitabinem a tenofovir–disoproxil–fumarátem).

#### Deprese

Byly hlášeny deprese, včetně sebevražedných myšlenek a chování, zejména u pacientů s preexistujícími depresemi nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze. U pacientů s preexistujícími depresemi nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze je potřebná opatrnost.

## Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost raltegraviru u pacientů se závažnými základními poruchami jater nebyly stanoveny. Raltegravir se tudíž u pacientů s těžkou poruchou funkce jater musí používat opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s dysfunkcí jater v anamnéze, včetně chronické hepatitidy, mají během kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt abnormalit jaterních funkcí, a musí být monitorováni podle standardního postupu. Pokud se u takových pacientů prokáže zhoršení jaterního onemocnění, musí se zvážit ukončení nebo přerušování léčby.

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií je zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

## Osteonekróza

Přestože je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi, vyšší body mass index), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

## Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) může vzniknout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků. Typicky byly takové reakce pozorovány během prvních týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantními příklady jsou cytomegalovirová retinitida, celková a/nebo lokální mykobakteriální infekce a pneumonie, kterou způsobuje *Pneumocystis jiroveci* (dříve známý jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli příznaky zánětu musí být zhodnoceny a v případě nutnosti musí být zahájena léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

## Antacida

Současné podávání raltegraviru s aluminiovými a magnesiiovými antacidy vedlo ke snížení hladin raltegraviru v plazmě; současné podávání raltegraviru s aluminiovými a/nebo magnesiiovými antacidy se nedoporučuje (viz bod 4.5).

## Rifampicin

Při podávání raltegraviru spolu se silnými induktory uridindifosfát glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1 (např. rifampicinu) je nutno postupovat opatrně. Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vliv na účinnost raltegraviru není znám. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nutné, může se u dospělých zvážit zdvojnásobení dávky raltegraviru. Ohledně současného podávání raltegraviru s rifampicinem pacientům mladším 18 let nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.5).

## Myopatie a rhabdomyolýza

Byly hlášeny myopatie a rhabdomyolýza. Podávejte s opatrností pacientům, kteří již v minulosti prodělali myopatii nebo rhabdomyolýzu nebo mají jakékoli predispozice včetně užívání jiných léčivých přípravků spojených s těmito stavy (viz bod 4.8).

## Těžké kožní a hypersenzitivní reakce

Těžké, potenciálně život ohrožující a fatální kožní reakce byly hlášeny u pacientů užívajících raltegravir, ve většině případů současně s jinými léčivými přípravky, s nimiž jsou takové reakce spojovány. Tyto reakce zahrnují případy Stevens–Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Rovněž byly hlášeny hypersenzitivní reakce, jež se vyznačovaly vyrážkou, konstitučními nálezy a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně selhání jater. Pokud se rozvinou známky nebo příznaky těžkých kožních reakcí nebo hypersenzitivních reakcí (včetně, mimo jiné, těžké vyrážky nebo vyrážky doprovázené horečkou, celkovou malátností, únavou, bolestmi svalů nebo kloubů, puchýři, orálními lézemi, konjunktivitidou, otokem obličeje, hepatitidou, eozinofilií, angioedémem), raltegravir a další podezřelé látky ihned vysaďte. Je nutno sledovat klinický stav, včetně jaterních aminotransferáz, a zahájit příslušnou léčbu. Prodlení při vysazování raltegraviru nebo jiných podezřelých látek po nástupu těžké vyrážky může vést k život ohrožující reakci.

## Vyrážka

U již dříve léčených pacientů, kterým byl podáván raltegravir spolu s darunavirem, se častěji vyskytla vyrážka ve srovnání s pacienty léčenými raltegravirem bez darunaviru nebo léčených darunavirem bez raltegraviru (viz bod 4.8).

## Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie *in vitro* ukazují, že raltegravir není substrátem enzymů cytochromu P450 (CYP), neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A, neinhibuje UDP glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1 a 2B7, neindukuje CYP3A4 a neinhibuje transport zprostředkovaný P-glykoproteinem. Na základě těchto údajů se neočekává, že by raltegravir měl vliv na farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů nebo P-glykoproteinu.

Na základě studií *in vitro* a *in vivo* je raltegravir eliminován zejména metabolicky cestou glukuronidace zprostředkovanou UGT1A1.

Ve farmakokinetice raltegraviru byla pozorována značná inter- a intraindividuální variabilita.

## Účinek raltegraviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Ve studiích interakcí neměl raltegravir klinicky významný účinek na farmakokinetiku etravirinu, maraviroku, tenofovir-disoproxil fumarátu, hormonálních kontraceptiv, methadonu, midazolamu nebo bocepreviru.

V některých studiích vedlo současné podávání raltegraviru s darunavirem k mírnému poklesu plazmatických koncentrací darunaviru; mechanismus tohoto účinku není znám. Vliv raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru však, zdá se, není klinicky významný.

## Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku raltegraviru

Vzhledem k tomu, že je raltegravir primárně metabolizován pomocí UGT1A1, je třeba opatrnosti, pokud se raltegravir podává současně se silnými induktory UGT1A1 (např. rifampicinem). Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vliv na účinnost raltegraviru není znám. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nutné, může se u dospělých zvážit zdvojnásobení dávky raltegraviru. Ohledně současného podávání raltegraviru s rifampicinem pacientům mladším 18 let nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.4). Vliv jiných silných induktorů enzymů metabolizujících léčiva, jako je fenytoin a fenobarbital, na UGT1A1 není znám. Méně účinné induktory (např. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoidy, třezalka tečkovaná, pioglitazon) se s doporučenou dávkou raltegraviru používat mohou.

Současné podávání raltegraviru s léčivými přípravky známými jako potentní inhibitory UGT1A1 (např. atazanavir) může zvyšovat plazmatické hladiny raltegraviru. Méně potentní inhibitory UGT1A1 (např. indinavir, sachinavir) mohou plazmatické hladiny raltegraviru zvyšovat také, nicméně v porovnání s atazanavirem menší měrou. Kromě toho může plazmatické hladiny raltegraviru zvyšovat tenofovir-disoproxil fumarát, mechanismus tohoto účinku však není znám (viz tabulka 1). Z klinických hodnocení vyplývá, že velká část pacientů v optimalizovaných základních režimech užívala atazanavir a/nebo tenofovir-disoproxil fumarát, což jsou látky, které mají za následek zvýšení plazmatických hladin raltegraviru. Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů, kteří užívali atazanavir a/nebo tenofovir-disoproxil fumarát byl celkově podobný bezpečnostnímu profilu pacientů, kteří tato léčiva neužívali. Žádná úprava dávky proto není nutná.

Současné podávání raltegraviru s antacidy, která obsahují divalentní kationty kovů, může snižovat absorpci raltegraviru chelatací, což vede ke snížení plazmatických hladin raltegraviru. Užívání aluminiových a magnesiových antacid během 6 hodin od podání raltegraviru významně snižovalo plazmatické hladiny raltegraviru. Proto se současné podávání raltegraviru s aluminiovými a/nebo magnesiovými antacidy nedoporučuje. Současné podávání raltegraviru s antacidy na bázi uhličitanu vápenatého snižovalo plazmatické hladiny raltegraviru, nicméně tato interakce není považována za klinicky významnou. Proto při současném podávání raltegraviru s antacidou s obsahem uhličitanu vápenatého není nutná žádná úprava dávky.

Současné podávání raltegraviru s dalšími látkami, které zvyšují pH v žaludku (např. omeprazol a famotidin), může zvyšovat míru vstřebávání raltegraviru a vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám raltegraviru (viz tabulka 1). Bezpečnostní profily v podskupině pacientů fáze III klinického hodnocení, kteří užívali inhibitory protonové pumpy nebo antagonisty H<sub>2</sub>, byly srovnatelné s bezpečnostními profily pacientů, kteří tato antacida neužívali. Proto není při užívání inhibitorů protonové pumpy ani antagonistů H<sub>2</sub> úprava dávkování nutná.

Všechny studie interakcí byly provedeny u dospělých.

### **Tabulka 1**

#### **Údaje o farmakokinetických interakcích**

<b>Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti</b>	<b>Interakce (mechanismus, pokud je znám)</b>	<b>Doporučení týkající se současného podávání</b>
<b>ANTIRETROVIROTIKA</b>		
<i>Inhibitory proteázy (PI)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (inhibice UGT1A1)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.

<b>Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti</b>	<b>Interakce</b> (mechanismus, pokud je znám)	<b>Doporučení týkající se současného podávání</b>
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (indukce UGT1A1)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (indukce UGT1A1)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<b>etravirin</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (indukce UGT1A1)  etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C <sub>12hod</sub> ↑ 17 % etravirin C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Úprava dávky raltegraviru ani etravirinu není nutná.
<i>Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
<b>tenofovir-disoproxil-fumarát</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (mechanismus interakce není znám)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24hod</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Úprava dávky raltegraviru nebo tenofovir disoproxil-fumarátu není nutná.
<i>Inhibitory CCR5</i>		
<b>maravirok</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (mechanismus interakce není znám)  maravirok AUC ↓ 14 % maravirok C <sub>12hod</sub> ↓ 10 % maravirok C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Úprava dávky raltegraviru ani maraviroku není nutná.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>HCV ANTIVIROTIKA</b>		
<i>Inhibitory proteázy NS3/4A (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (mechanismus interakce není znám)	Úprava dávky raltegraviru ani bocepreviru není nutná.
<b>ANTIMIKROBIÁLNÍ LÉČIVA</b>		
<i>Antimykobakteriální léčiva</i>		
<b>rifampicin</b> (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (indukce UGT1A1)	Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nezbytné, může se zvážít zdvojnásobení dávky raltegraviru (viz bod 4.4).
<b>SEDATIVA</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Úprava dávky raltegraviru ani midazolamu není nutná.  Tyto výsledky ukazují, že raltegravir není ani induktorem, ani inhibitorem CYP3A4, přičemž se tedy nepředpokládá, že by raltegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4.



Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>ANTACIDA NA BÁZI KATIONTŮ KOVŮ</b>		
<b>antacidum s hydroxidem hlinitým a hořečnatým</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 hodiny před raltegravirem</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 hodiny po raltegraviru</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 hodin před raltegravirem</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 hodin po raltegraviru</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chelatace kovových kationtů)	Antacida obsahující aluminium a magnesium redukovují hladiny raltegraviru v plazmě. Současné podávání raltegraviru s aluminiovými a magnesiiovými antacidy se nedoporučuje.
<b>antacidum s uhličitanem vápenatým</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chelatace kovových kationtů)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<b>Další KATIONTY KOVŮ</b>		
<b>Soli železa</b>	Předpokládá se: raltegravir AUC ↓  (chelatace kovových kationtů)	U současného podávání solí železa se předpokládá snížení plazmatické hladiny raltegraviru; užívání solí železa nejméně 2 hodiny od podání raltegraviru může umožnit omezení tohoto účinku.
<b>H<sub>2</sub> BLOKÁTORY A INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (zvýšená rozpustnost)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>famotidin</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (zvýšená rozpustnost)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<b>HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA</b>		
<b>ethinylestradiol</b> <b>norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	ethinylestradiol AUC ↓ 2 % ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Úprava dávky raltegraviru ani hormonálních kontraceptiv (založených na estrogenu a/nebo progesteronu) není nutná.
<b>OPIOIDNÍ ANALGETIKA</b>		
<b>methadon</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	methadon AUC ↔ methadon C <sub>max</sub> ↔	Úprava dávky raltegraviru ani methadonu není nutná.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádnou malformační toxicitu u expozice raltegraviru v dávce 400 mg užívaného dvakrát denně v prvním trimestru. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300-1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné zvýšené riziko fetoneonatalní toxicity u expozice raltegraviru v dávce 400 mg užívaného dvakrát denně ve druhém a/nebo třetím trimestru.

Raltegravir v dávce 400 mg dvakrát denně může být užíván během těhotenství, pokud je to klinicky potřebné.

##### *Antiretrovirový registr těhotných*

K monitorování účinků na matku/plod u pacientek, u kterých došlo k neúmyslnému podání raltegraviru během těhotenství, byl vytvořen antiretrovirový registr těhotných. Lékaři jsou vyzýváni, aby pacientky do tohoto registru hlásily.

Zpravidla je při rozhodování o nasazení antiretrovirotik k léčbě infekce HIV u těhotných žen, a v důsledku toho ke snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence, nutno při posuzování bezpečnosti pro plod vzít v potaz údaje získané na zvířatech a klinické zkušenosti u těhotných žen.

##### Kojení

Raltegravir/metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka v takovém množství, že účinky na kojené novorozence/děti jsou pravděpodobné. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly exkreci raltegraviru/metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

## Fertilita

U samců ani samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu při dávkách až 600 mg/kg/den, které vedly k trojnásobné expozici v porovnání s expozicí při doporučeném dávkování u lidí.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

U některých pacientů byla během léčby režimy zahrnujícími podávání raltegraviru hlášena závrať. Závrať může u některých pacientů mít vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

V randomizovaných klinických hodnoceních byl po dobu až 96 týdnů podáván raltegravir v dávce 400 mg dvakrát denně, v kombinaci s fixním nebo optimalizovaným základním režimem dosud neléčeným (n=547) a již léčeným (n=462), dospělým. Dalších 531 dosud neléčených dospělých dostávalo po dobu až 96 týdnů raltegravir v dávce 1 200 mg jednou denně s emtricitabinem a tenofovir-dísoproxil-fumarátem. Viz bod 5.1.

V průběhu léčby byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolesti hlavy, nauzea a bolesti břicha. Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem byly syndrom rekonstituce imunitního systému a vyrážka. V klinických hodnoceních byl podíl ukončení léčby raltegravirem v důsledku nežádoucích účinků 5 % nebo méně.

Po uvedení raltegraviru na trh v dávce 400 mg dvakrát denně byla jako závažný nežádoucí účinek hlášena rhabdomyolýza s frekvencí méně časté.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které investigátoři považovali za související s raltegravirem (samotným nebo v kombinaci s jinými ART), stejně jako nežádoucí účinky zjištěné v postmarketingovém sledování, jsou uvedeny dále podle třídy orgánových systémů. Četnosti jsou definovány jako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky raltegraviru (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)</b>
Infekce a infestace	Méně časté	genitální herpes, folikulitida, gastroenteritida, herpes simplex, infekce způsobená herpetickými viry, herpes zoster, chřipka, absces mizních uzlin, molluscum contagiosum, nazofaryngitida, infekce horních dýchacích cest
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	kožní papilom
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	anémie, anémie z nedostatku železa, bolestivé lymfatické uzliny, lymfadenopatie, neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	imunitní rekonstituční syndrom, hypersenzitivita na lék, hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	snížená chuť k jídlu

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky raltegraviru (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)</b>
	Méně časté	kachexie, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hyperlipidemie, hyperfagie, zvýšená chuť k jídlu, polydipsie, poruchy distribuce tělesného tuku
Psychiatrické poruchy	Časté Méně časté	abnormální sny, insomnie, noční můry, abnormální chování, deprese duševní porucha, sebevražedný pokus, úzkost, stav zmatenosti, depresivní nálada, závažná deprese, středně závažná insomnie, poruchy nálady, panická ataka, porucha spánku, sebevražedné představy, sebevražedné chování (zejména u pacientů s psychiatrickým onemocněním v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Časté Méně časté	závrať, bolest hlavy, psychomotorická hyperaktivita  amnézie, syndrom karpálního tunelu, kognitivní porucha, poruchy pozornosti, posturální závrať, dysgeuzie, hypersomnie, hypestezie, letargie, poruchy paměti, migréna, periferní neuropatie, parestezie, somnolence, tenzní typ bolesti hlavy, tremor, nízká kvalita spánku
Poruchy oka	Méně časté	zhoršené vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Časté Méně časté	vertigo  tinitus
Srdeční poruchy	Méně časté	palpitace, sinusová bradykardie, ventrikulární extrasystoly
Cévní poruchy	Méně časté	návaly horka, hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	dysfonie, epistaxe, nazální kongesce
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté	břišní distenze, bolest břicha, průjem, flatulence, nauzea, zvracení, dyspepsie  gastritida, břišní diskomfort, bolest horní poloviny břicha, napětí břicha, anorektální diskomfort, zácpa, sucho v ústech, diskomfort v epigastriu, erozivní duodenitida, říhání, refluxní choroba jícnu, gingivitida, glositida, odynofagie, akutní pankreatitida, peptický vřed, rektální krvácení
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	hepatitida, steatóza jater, alkoholická hepatitida, selhání jater

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky raltegraviru (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)</b>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté  Méně časté	vyrážka  akné, alopecie, akneiformní dermatitida, suchá kůže, erytém, pohubnutí v obličeji, hyperhidróza, lipoatrofie, získaná lipodystrofie, lipohypertrofie, noční pocení, prurigo, pruritus, generalizovaný pruritus, makulární vyrážka, makulo-papulární vyrážka, svědicí vyrážka, kožní léze, kopřivka, xerodermie, Stevens–Johnsonův syndrom, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	artralgie, artritida, bolest zad, bolesti v boku, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest krku, osteopenie, bolesti v končetinách, tendinitida, rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	renální selhání, nefritida, nefrolitiáza, nykturie, renální cysta, porucha funkce ledvin, tubulointersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	erektilní dysfunkce, gynekomastie, příznaky menopauzy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté  Méně časté	astenie, únava, pyrexie  hrudní diskomfort, zimnice, edém obličeje, zvýšené ukládání tukové tkáň, pocit roztrženessi, malátnost, rezistence v submandibulární oblasti, periferní edém, bolest
Vyšetření	Časté  Méně časté	zvýšení alaninaminotransferázy, atypické lymfocyty, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení krevních triacylglycerolů, zvýšení lipázy, zvýšení sérové pankreatické amylázy  snížení absolutního počtu neutrofilů, zvýšení alkalické fosfatázy, pokles albuminu v krvi, zvýšení sérové amylázy, zvýšení sérového bilirubinu, zvýšení cholesterolu v krvi, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení glykemie, zvýšení dusíku močoviny v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy, zvýšení glykemie nalačno, přítomnost glukózy v moči, zvýšení HDL, zvýšení INR, zvýšení LDL, pokles počtu trombocytů, pozitivní test na erytrocyty v moči, zvětšení obvodu pasu, přírůstek tělesné hmotnosti, pokles počtu leukocytů
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	náhodné předávkování

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů již dříve léčených i u pacientů dosud neléčených, kterým byl podáván raltegravir spolu s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky, byly hlášeny maligní tumory. Jednalo se o výskyt a typy specifických nádorů, které se očekávají v populaci s vysokou imunodeficiencí. Riziko vzniku

maligních tumorů v těchto studiích bylo ve skupinách léčených raltegravirem a ve skupinách léčených komparátory podobné.

U pacientů léčených raltegravirem byly pozorovány laboratorní abnormality kreatinkinázy 2. - 4. stupně. Byly hlášeny myopatie a rhabdomyolýza. U pacientů, kteří mají myopatii nebo rhabdomyolýzu v anamnéze nebo mají predispoziční faktory, včetně užívání jiných léčivých přípravků spojovaných s těmito stavy, je třeba při užívání opatrnosti (viz bod 4.4).

Případy osteonekrózy byly hlášeny především u pacientů s obecně uznávanými rizikovými faktory, s pokročilým HIV onemocněním nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Četnost výskytu není známa (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART, combination antiretroviral therapy) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Každý z následujících klinických nežádoucích účinků se vyskytl nejméně jednou v závažné formě: genitální herpes, anémie, imunitní rekonstituční syndrom, deprese, duševní porucha, sebevražedný pokus, gastritida, hepatitida, selhání ledvin, náhodné předávkování.

V klinických hodnoceních u již dříve léčených pacientů byla vyrážka, bez ohledu na příčinnou souvislost, pozorována častěji u režimů zahrnujících raltegravir a darunavir v porovnání s režimy zahrnujícími raltegravir bez darunaviru nebo darunavir bez raltegraviru. Vyrážka považovaná investigátory za související s léčivem se vyskytovala s podobnou četností. Četnosti výskytu vyrážky seřazené dle expozice (všechny příčiny) byly 10,9; 4,2, respektive 3,8 na 100 paciento-roků; a u vyrážky související s léčivem byly 2,4; 1,1, respektive 2,3 na 100 paciento-roků. Vyrážky pozorované v klinických hodnoceních byly mírné až středně závažné a nevedly k vysazení léčby (viz bod 4.4).

#### *Pacienti s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo virem hepatitidy C*

V klinických hodnoceních bylo 79 pacientů koinfikovaných hepatitidou B, 84 koinfikovaných virem hepatitidy C a 8 pacientů koinfikovaných virem hepatitidy B a C, kteří byli léčeni raltegravirem v kombinaci s dalšími léčivými proti HIV-1. Celkově byl bezpečnostní profil raltegraviru u pacientů s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů bez koinfekce virem hepatitidy B a/nebo virem hepatitidy C, i když míry abnormalit AST a ALT byly u podskupiny s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C poněkud vyšší.

U již dříve léčených pacientů se laboratorní abnormality 2. stupně nebo vyššího, které znamenaly zhoršení stupně AST, ALT nebo celkového bilirubinu oproti výchozí hodnotě, se po 96 týdnech objevily u 29 %, 34 %, respektive 13 % koinfikovaných pacientů léčených raltegravirem, ve srovnání s 11 %, 10 % respektive 9 % všech ostatních pacientů léčených raltegravirem. U dosud neléčených pacientů se laboratorní abnormality 2. stupně nebo vyššího, které znamenaly zhoršení stupně AST, ALT nebo celkového bilirubinu oproti výchozí hodnotě, se po 240 týdnech objevily u 22 %, 44 % a 17 % koinfikovaných pacientů léčených raltegravirem, v uvedeném pořadí, ve srovnání s 13 %, 13 % a 5 % všech ostatních pacientů léčených raltegravirem.

#### Pediatrická populace

##### *Děti a dospívající ve věku 2 až 18 let*

Raltegravir byl v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky hodnocen ve studii IMPAACT P1066 u 126 dětí a dospívajících, již dříve léčených antiretrovirovými léky, ve věku 2 až 18 let infikovaných HIV-1 (viz body 5.1 a 5.2). Ze 126 pacientů 96 dostávalo doporučenou dávku raltegraviru.

U těchto 96 dětí a dospívajících byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků souvisejících s léčivem ve 48. týdnu srovnatelné s frekvencí, typem a závažností nežádoucích účinků pozorovaných u dospělých.

U jednoho pacienta se vyskytly s léčivem související klinické nežádoucí účinky 3. stupně spočívající v psychomotorické hyperaktivitě, abnormálním chování a insomnie; u jednoho pacienta se vyskytla s léčivem související závažná alergická vyrážka 2. stupně.

U jednoho pacienta se vyskytly s léčivem související laboratorní abnormality, AST 4. stupně a ALT 3. stupně, jež byly považovány za závažné.

#### *Kojenci a batolata ve věku 4 týdny až méně než 2 roky*

Raltegravir byl v rámci studie IMPAACT P1066 rovněž hodnocen u 26 kojenců a batolat ve věku 4 týdny až méně než 2 roky infikovaných HIV-1, a to v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami (viz body 5.1 a 5.2).

U těchto 26 kojenců a batolat byly frekvence, typy a závažnost nežádoucích účinků souvisejících s léčivem do 48. týdne studie srovnatelné s frekvencí, typy a závažnostmi pozorovanými u dospělých.

U jednoho pacienta se vyskytla s léčivem související závažná alergická vyrážka 3. stupně, která vedla k vysazení léčby.

#### *Novorozenci vystavení infekci HIV-1*

Ve studii IMPAACT P1110 (viz bod 5.2) byli k zařazení do studie vhodní novorozenci a kojenci narození nejméně ve 37. týdnu gestačního věku s tělesnou hmotností nejméně 2 kg.

Šestnáct novorozenců dostalo v prvních 2 týdnech života 2 dávky přípravku Isentress a 26 novorozenců bylo léčeno 6 týdnů každodenním podáváním; všichni byli následně pozorováni 24 týdnů. Nedošlo k žádným s léčivem souvisejícím klinickým nežádoucím účinkům a došlo ke třem s léčivem souvisejícím laboratorním nežádoucím účinkům (jedna přechodná neutropenie stupně 4 u subjektu léčeného preventivní terapií obsahující zidovudin bránící přenosu z matky na dítě (PMTCT) a dvě zvýšení bilirubinu (jedno stupně 1 a jedno stupně 2), jež byly považovány za nezávažné a nevyžadující specifickou léčbu).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Nejsou k dispozici žádné specifické informace o léčbě předávkování raltegravirem.

V případě předávkování je vhodné použít obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit nevstřebaný materiál z gastrointestinálního traktu, využít klinický monitoring (včetně pořízení elektrokardiogramu), a v případě potřeby zavést podpůrnou léčbu. Je třeba vzít v úvahu, že raltegravir je pro klinické použití k dispozici ve formě draselné soli. Není známo, do jaké míry se raltegravir může dialyzovat.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory integrázy, ATC kód: J05AJ01.

## Mechanismus účinku

Raltegravir je inhibitor přenosu řetězce integrázou, který je aktivní proti viru lidské imunodeficiencie (HIV-1). Raltegravir inhibuje katalytickou aktivitu integrázy, což je enzym zakódovaný v HIV, který je potřebný k replikaci viru. Inhibice integrázy zabraňuje kovalentní inzerci nebo integraci genomu HIV do genomu hostitelské buňky. Genomy HIV, u kterých selže integrace, nemohou řídit produkci nových infekčních virových částic, a tak inhibice integrace zabraňuje propagaci virové infekce.

## Antivirová aktivita *in vitro*

Raltegravir v koncentracích  $31 \pm 20$  nM působil 95% inhibicí ( $IC_{95}$ ) replikace HIV-1 (ve srovnání s neléčenou, virem infikovanou kulturou) v lidských T-lymfoidních buněčných kulturách infikovaných H9IIIB variantou HIV-1 adaptovanou na buněčnou linii. Kromě toho raltegravir inhiboval replikaci viru v kulturách mitogenem aktivovaných lidských mononukleocytů z periferní krve infikovaných různorodými, primárně klinickými izoláty HIV-1, včetně izolátů z 5 non-B podtypů a izolátů rezistentních vůči inhibitorům reverzní transkriptázy a inhibitorům proteázy. V jednocyklovém infekčním stanovení inhiboval raltegravir při hodnotách  $IC_{50}$  v rozmezí od 5 do 12 nM infekci 23 izolátů HIV, které představovaly 5 non-B podtypů a 5 obíhajících rekombinantních forem.

## Rezistence

Většina virů izolovaných od pacientů, u nichž raltegravir selhával, měla rezistenci na raltegravir vysokého stupně vyplývající z výskytu dvou nebo více mutací v integráze. Většina měla mutaci signatury na aminokyselině 155 (N155 změněna na H), na aminokyselině 148 (Q148 změněna na H, K nebo R) nebo na aminokyselině 143 (Y143 změněna na H, C nebo R) spolu s jednou nebo více dalšími mutacemi integrázy (např. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Tyto mutace signatury snižují citlivost viru na raltegravir a přidání dalších mutací vede k dalšímu snížení citlivosti na raltegravir. Faktory, které snižovaly pravděpodobnost rozvoje rezistence, zahrnovaly nižší virovou nálož a používání dalších antiretrovirových léčiv. Mutace vedoucí k rezistenci na raltegravir obecně rovněž vedou k rezistenci vůči inhibitoru přenosu řetězce integrázou elvitegraviru. Mutace na aminokyselině 143 vedou k výraznější rezistenci na raltegravir než na elvitegravir, přičemž mutace E92Q vede k výraznější rezistenci na elvitegravir, než na raltegravir. Viry nesoucí mutaci na aminokyselině 148, spolu s jednou nebo více dalšími mutacemi vedoucími k rezistenci na raltegravir, mohou rovněž mít klinicky významnou rezistenci na dolutegravir.

## Klinické zkušenosti

Důkaz účinnosti raltegraviru byl založen na analýzách údajů z období 96 týdnů ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnocení (BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2, protokoly 018 a 019) s dospělými pacienty infikovanými HIV-1, kteří byli již dříve léčeni antiretrovirovými léčivy, a na analýze údajů z období 240 týdnů z randomizovaného, dvojitě zaslepeného, aktivním komparátorem kontrolovaného klinického hodnocení (STARTMRK, protokol 021) s dospělými pacienty infikovanými HIV-1, kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirovými léčivy.

## Účinnost

### *Již dříve léčení dospělí pacienti*

Studie BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 (multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie) hodnotily bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denně proti placebo v kombinaci s optimalizovanou základní léčbou (OBT) u pacientů infikovaných HIV, ve věku 16 let a starších, s dokumentovanou rezistencí na nejméně jeden lék v každé ze 3 tříd (NRTI, NNRTI, PI) antivirové léčby. Před randomizací zvolil investigátor OBT na základě dosavadní léčby pacienta, stejně jako na základě výchozího testování genotypové a fenotypové virové rezistence.



Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a výchozí charakteristiky byly u skupin léčených raltegravirem 400 mg dvakrát denně a skupiny léčené placebem srovnatelné. Medián pacienty dříve užívaných antiretrovirotik byl 12 po medián 10 let. Při OBT byl medián použitých antiretrovirotik (ART) 4.

#### Výsledky analýz po 48 a 96 týdnech

Trvalé výsledky (48. a 96. týden) u pacientů léčených doporučenou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denně ze sloučených studií BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2**  
**Výsledky účinnosti ve 48. a 96. týdnu**

Sloučené studie BENCHMRK 1 a 2	48 týdnů		96 týdnů	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Procento HIV-RNA &lt; 400 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopií/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Skóre citlivosti (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	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
a více				
<b>Procento HIV-RNA &lt; 50 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopií/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Skóre citlivosti (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	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
a více				

Sloučené studie BENCHMRK 1 a 2	48 týdnů		96 týdnů	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Parametr</b>				
<b>Střední hodnota změny počtu CD4 (95% CI), buněk/mm<sup>3</sup></b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopií/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Skóre citlivosti (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	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

a více

<sup>†</sup> Pacienti, kteří léčbu nedokončili se počítají jako neúspěch: pacienti, kteří předčasně léčbu ukončí, se dále počítají jako neúspěch. Hlásí se procento pacientů s odpovědí a odpovídajícím 95% intervalem spolehlivosti (CI).

<sup>‡</sup> Pro analýzu pomoci prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 400 a 50 kopií/ml. Pro průměrnou hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

<sup>§</sup> Skóre genotypové citlivosti (GSS, Genotypic Sensitivity Score) bylo definováno jako celkový počet perorálních antivirotik v optimalizované základní léčbě (OBT), vůči nimž izolát viru z pacienta na základě testu genotypové rezistence vykázal genotypovou citlivost. Použití enfuvirtidu v OBT u pacientů enfuvirtidem dosud neléčených bylo počítáno jako jedno aktivní léčivo v OBT. Podobně bylo použito darunaviru v OBT u pacientů darunavirem dosud neléčených počítáno jako jedno aktivní léčivo v OBT.

Raltegravir dosáhl virologických odpovědí (za použití přístupu „nedokončil = selhání“) HIV RNA < 50 kopií/ml u 61,7 % pacientů v 16. týdnu, u 62,1 % ve 48. týdnu a u 57,0 % v 96. týdnu.

U některých pacientů se mezi 16. a 96. týdnem vyskytlo opakované zvýšení počtu virů. Faktory související se selháním zahrnují vysokou výchozí virovou nálož a OBT, která nezahrnovala alespoň jednu silně účinnou léčivou látku.

#### Převedení na raltegravir

Studie SWITCHMRK 1 a 2 (Protokoly 032 a 033) hodnotily pacienty infikované HIV, kterým byla podávána supresivní (screening HIV RNA < 50 kopií/ml; stabilní režim > 3 měsíce) léčba lopinavirem 200 mg (+) ritonavirem 50 mg 2 tablety dvakrát denně plus alespoň 2 nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, a kteří byli randomizováni v poměru 1:1 do pokračovací léčby lopinavirem (+) ritonavirem, 2 tablety dvakrát denně (n = 174 u studie SWITCHMRK 1 a n = 178 u studie SWITCHMRK 2) nebo léčby, kde byl lopinavir (+) ritonavir nahrazen raltegravirem 400 mg dvakrát denně (n = 174 u studie SWITCHMRK 1 a n = 176 u studie SWITCHMRK 2). Pacienti s předchozím virologickým selháním v anamnéze nebyli vyloučeni a počet předchozích antiretrovirových terapií nebyl omezen.

Tyto studie byly ukončeny po primární analýze účinnosti ve 24. týdnu, protože nebyla prokázána non–inferiorita raltegraviru v porovnání s kombinací lopinavir (+) ritonavir. V obou studiích byla ve 24. týdnu suprese HIV RNA na méně než 50 kopií/ml udržena u 84,4 % pacientů ve skupině léčené raltegravirem v porovnání s 90,6 % pacientů ve skupině léčené kombinací lopinavir (+) ritonavir, (pacienti, kteří léčbu nedokončili byli považováni za pacienty, u nichž léčba selhala). Ohledně potřeby podávat raltegravir s dalšími dvěma aktivními léčivy viz bod 4.4.

### *Dosud neléčení dospělí pacienti*

Studie STARTMRK (multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivním komparátorem kontrolovaná studie) hodnotila bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denně v porovnání s efavirenzem 600 mg před spaním, v kombinaci s emtricitabinem (+) tenofovir-disoproxil fumarátem, při léčbě dosud neléčených pacientů infikovaných HIV s HIV RNA > 5 000 kopií/ml. Randomizace byla stratifikována screeningem hladiny HIV RNA ( $\leq 50\,000$  kopií/ml;  $> 50\,000$  kopií/ml) a infekcí virem hepatitidy B nebo C (pozitivní nebo negativní).

Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a výchozí charakteristiky byly u skupiny léčené raltegravirem 400 mg dvakrát denně a u skupiny léčené efavirenzem 600 mg před spaním srovnatelné.

### *Výsledky analýz po 48 a 240 týdnech*

S ohledem na primární kritérium hodnocení účinnosti, byl podíl pacientů, kteří ve 48. týdnu dosáhli HIV RNA < 50 kopií/ml, 241/280 (86,1 %) ve skupině léčené raltegravirem a 230/281 (81,9 %) ve skupině léčené efavirenzem. Rozdíl mezi léčbami (raltegravir – efavirenz) byl 4,2 % s 95% intervalem spolehlivosti (-1,9; 10,3), což vede k závěru, že raltegravir není horší než efavirenz (p-hodnota pro non-inferioritu < 0,001). Ve 240. týdnu byl rozdíl mezi léčbami (raltegravir – efavirenz) 9,5 % s 95% intervalem spolehlivosti (1,7; 17,3). Výsledky léčby po 48 a 240 týdnech u pacientů léčených doporučenou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denně ze studie STARTMRK jsou uvedeny v tabulce 3.

**Tabulka 3**  
**Výsledky účinnosti ve 48. a 240. týdnu**

Studie STARTMRK	48 týdnů		240 týdnů	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)
<b>Procento HIV-RNA &lt; 50 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Výchozí charakteristika <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopií/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtyp viru Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtyp viru non- Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>Průměrná hodnota změny počtu buněk CD4 (95% CI), buněk/mm<sup>3</sup></b>				
Všichni pacienti <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Výchozí charakteristika <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopií/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)

Studie STARTMRK	48 týdnů		240 týdnů	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtyp viru Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Pod typ viru non- Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Pacient, který studii nedokončil je počítán jako neúspěch: pacienti, kteří účast předčasně ukončili, jsou dále započtení jako neúspěch. Je hlášeno procento pacientů s odpovědí a souvisejícím 95% intervalem spolehlivosti (CI).

‡ Pro analýzu podle prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 50 a 400 kopií/ml. Pro průměrnou hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

Poznámky: analýza je založena na všech dostupných údajích.

Raltegravir a efavirenz byly podávány s emtricitabinem (+) tenofovir-disoproxil fumarátem.

### *Pediatrická populace*

#### *Děti a dospívající ve věku 2 až 18 let*

Studie IMPAACT P1066 je otevřenou, multicentrickou studií fáze I/II s cílem vyhodnotit farmakokinetický profil, bezpečnost, snášenlivost a účinnost raltegraviru u dětí infikovaných HIV. Do této studie bylo zařazeno 126 již dříve léčených dětí a dospívajících ve věku 2 až 18 let. Pacienti byli stratifikováni podle věku, přičemž napřed se zařazovali dospívající a poté postupně mladší děti. Pacientům se podával raltegravir ve formě buď 400mg tablet (6 až 18 let věku) nebo žvýkacích tablet (2 až méně než 12 let věku). Raltegravir se podával s optimalizovaným základním režimem.

Počáteční fáze stanovení dávky zahrnovala intenzivní farmakokinetické hodnocení. Volba dávky byla založena na dosažení podobné plazmatické expozice raltegraviru a minimálních koncentrací, jaké se pozorují u dospělých, a na přijatelné krátkodobé bezpečnosti. Po stanovení dávky byli zařazeni další pacienti s cílem vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost, snášenlivost a účinnost. Ze 126 pacientů 96 dostávalo doporučenou dávku raltegraviru (viz bod 4.2).

**Tabulka 4****Výchozí charakteristiky a výsledky účinnosti ve 24. a 48. týdnu studie IMPAACT P1066 (2 až 18 let věku)**

Parametr	Populace s finální dávkou N = 96	
<b>Demografické charakteristiky</b>		
Věk (roky), medián [rozmezí]	13 [2 – 18]	
Mužské pohlaví	49 %	
Rasa		
Bělošská	34 %	
Černošská	59 %	
<b>Výchozí charakteristiky</b>		
RNA HIV-1 v plazmě (log <sub>10</sub> kopií/ml), průměrná hodnota [rozmezí]	4,3 [2,7 – 6]	
Počet buněk CD4 (buněk/mm <sup>3</sup> ), medián [rozmezí]	481 [0 – 2361]	
Procento CD4, medián [rozmezí]	23,3 % [0 – 44]	
RNA HIV-1 > 100 000 kopií/ml	8 %	
CDC HIV kategorie B nebo C	59 %	
<b>Předchozí použitá antiretrovirová terapie dle třídy</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
<b>Odpověď</b>	<b>24. týden</b>	<b>48. týden</b>
Dosaženo ≥ 1 log <sub>10</sub> pokles RNA HIV z výchozích hodnot nebo < 400 kopií/ml	72 %	79 %
Dosaženo < 50 kopií/ml RNA HIV	54 %	57 %
Průměrná hodnota vzestupu výchozího počtu buněk CD4 (%)	119 buněk/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 buněk/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

*Kojenci a batolata ve věku 4 týdny až méně než 2 roky*

Studie IMPAACT P1066 rovněž zahrnovala kojence a batolata ve věku 4 týdny až méně než 2 roky infikované HIV, kteří předtím dostávali antiretrovirovou léčbu buď jako profylaxi k zabránění přenosu z matky na dítě a/nebo jako kombinovanou antiretrovirovou terapii k léčbě infekce HIV. Raltegravir byl podáván jako granule pro perorální suspenzi bez ohledu na příjem potravy v kombinaci s optimalizovaným základním režimem, který zahrnoval lopinavir a ritonavir u dvou třetin pacientů.

## Tabulka 5

### Výchozí charakteristiky a výsledky účinnosti ve 24. a 48. týdnu studie IMPAACT P1066 (věk 4 týdny až méně než 2 roky)

Parametr	N = 26		
<b>Demografické charakteristiky</b>			
Věk (týdny), medián [rozmezí]	28 [4 – 100]		
Mužské pohlaví	65 %		
<b>Rasa</b>			
Bělošská	8 %		
Černošská	85 %		
<b>Výchozí charakteristiky</b>			
RNA HIV-1 v plazmě (log <sub>10</sub> kopií/ml), průměrná hodnota [rozmezí]	5,7 [3,1 – 7]		
Počet buněk CD4 (buněk/mm <sup>3</sup> ), medián [rozmezí]	1400 [131 – 3648]		
Procento CD4, medián [rozmezí]	18,6 % [3,3 – 39,3]		
RNA HIV-1 > 100 000 kopií/ml	69 %		
CDC HIV kategorie B nebo C	23 %		
<b>Předchozí použitá antiretrovirová terapie dle třídy</b>			
NNRTI	73 %		
NRTI	46 %		
PI	19 %		
<b>Odpověď</b>	<b>24. týden</b>	<b>48. týden</b>	
Dosaženo $\geq 1$ log <sub>10</sub> pokles RNA HIV z výchozích hodnot nebo < 400 kopií/ml	91 %	85 %	
Dosaženo <50 kopií/ml RNA HIV	43 %	53 %	
Průměrná hodnota vzestupu výchozího počtu buněk CD4 (%)	500 buněk/mm <sup>3</sup> (7,5 %)	492 buněk/mm <sup>3</sup> (7,8 %)	
<b>Virologické selhání</b>	<b>24. týden</b>	<b>48. týden</b>	
Non-respondéři	0	0	
Rebound fenomén	0	4	
Počet s dostupným genotypem *	0	2	

\*jeden pacient měl mutaci na 155. pozici.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Jak se ukázalo u zdravých dobrovolníků užívajících jednorázové perorální dávky raltegraviru nalačno, raltegravir se rychle absorbuje s  $t_{max}$  přibližně 3 hodiny po podání dávky. AUC a  $C_{max}$  raltegraviru se zvyšuje úměrně dávce v rozmezí dávek 100 mg až 1 600 mg.  $C_{12\text{ hod}}$  raltegraviru se zvyšuje úměrně dávce v rozmezí dávek 100 mg až 800 mg a zvyšuje nepatrně méně než je úměrné dávce v rozmezí dávek 100 mg až 1 600 mg. Proporcionalita dávek nebyla u pacientů stanovena.

Při podávání dvakrát denně se farmakokinetického ustáleného stavu dosáhne rychle, během přibližně prvních 2 dnů podávání. Dochází jen k malé až nulové kumulaci v AUC a  $C_{max}$  a je prokázána mírná kumulace v  $C_{12\text{ hod}}$ . Absolutní biologická dostupnost raltegraviru nebyla stanovena.

Raltegravir může být podáván s jídlem nebo bez jídla. Raltegravir byl podáván bez ohledu na jídlo v pivotních studiích bezpečnosti a účinnosti u HIV-pozitivních pacientů. Opakované podávání raltegraviru následně po středně tučném jídle nevedlo ke klinicky významné změně AUC raltegraviru, se zvýšením o 13 % oproti podávání nalačno. Hodnota  $C_{12\text{ hod}}$  raltegraviru byla o 66 % vyšší a hodnota  $C_{max}$  byla o 5 % vyšší následně po středně tučném jídle ve srovnání s podáním nalačno. Podávání raltegraviru následně po vysoce tučném jídle zvýšilo hodnotu AUC a  $C_{max}$  přibližně 2násobně a hodnotu  $C_{12\text{ hod}}$  4,1násobně. Podávání raltegraviru následně po nízkotučném jídle snížilo AUC o 46 % a  $C_{max}$  o 52 %; hodnota  $C_{12\text{ hod}}$  byla v podstatě nezměněna. Zdá se, že jídlo zvyšuje farmakokinetickou variabilitu oproti podávání nalačno.

Ve farmakokinetice raltegraviru byla celkově pozorována značná variabilita. Pro zjištěnou  $C_{12\text{ hod}}$  ve studiích BENCHMRK 1 a 2 byl variační koeficient (CV, coefficient of variation) pro interindividuální variabilitu = 212 % a CV pro intraindividuální variabilitu = 122 %. Příčiny variability mohou zahrnovat rozdíly v současném podávání s jídlem a současně užívané léky.

### Distribuce

Raltegravir se v rozsahu koncentrací od 2 do 10  $\mu\text{M}$  váže na bílkoviny lidské plazmy přibližně z 83 %. Raltegravir snadno přecházel přes placentu u potkanů, ale nepenetroval ve znatelné míře do mozku.

Ve dvou studiích u pacientů infikovaných HIV-1, kterým se podával raltegravir v dávce 400 mg dvakrát denně, byl raltegravir okamžitě detekován v cerebrospinální tekutině. V první studii (n = 18) byl medián koncentrace v cerebrospinální tekutině 5,8 % (rozmezí 1 až 53,5 %) odpovídající plazmatické koncentrace. Ve druhé studii (n = 16) byl medián koncentrací v cerebrospinální tekutině 3 % (rozmezí 1 až 61 %) odpovídající plazmatické koncentrace. Tyto mediánové podíly jsou přibližně 3krát až 6krát nižší než volná frakce raltegraviru v plazmě.

### Biotransformace a vylučování

Zdánlivý terminální poločas raltegraviru je přibližně 9 hodin, s kratší  $\alpha$ -fází poločasu (~1 hodina), která je odpovědná za větší část AUC. Po perorálním podání radioaktivně značeného raltegraviru se přibližně 51 % dávky vyloučilo stolicí a 32 % močí. Ve stolici byl přítomen pouze raltegravir, který je většinou zřejmě derivován z hydrolýzy glukuronidu raltegraviru vylučovaného žlučí, jak bylo pozorováno u druhů použitých v preklinických studiích. V moči byly zjištěny dvě složky, jmenovitě raltegravir a glukuronid raltegraviru, odpovídající přibližně 9 %, resp. 23 % dávky. Většina cirkulujícího množství byl raltegravir, který představoval přibližně 70 % celkové radioaktivity; zbývající radioaktivita v plazmě představovala glukuronid raltegraviru. Studie s chemickými inhibitory selektivními vůči izoformám a s UDP-glukuronosyltransferázami (UGT) exprimovanými z cDNA ukazují, že UGT1A1 je hlavním enzymem odpovědným za tvorbu glukuronidu raltegraviru. Údaje tedy ukazují, že hlavním mechanismem vylučování raltegraviru u člověka je glukuronidace zprostředkovaná UGT1A1.

#### *Polymorfismus UGT1A1*

Při srovnání 30 jedinců s genotypem \*28/\*28 s 27 jedinci s genotypem divokého typu byl poměr geometrického průměru (90% CI) AUC 1,41 (0,96 – 2,09) a poměr geometrického průměru  $C_{12\text{ hod}}$  1,91 (1,43–2,55). U jedinců se sníženou aktivitou UGT1A1, která je důsledkem genetického polymorfismu, se nepovažuje za nutné upravit dávku.

### Zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Na základě studie porovnávající lékové formy u zdravých dospělých dobrovolníků mají žvýkáci tablety a granule pro perorální suspenzi vyšší biologickou dostupnost v porovnání se 400mg tabletami. V této studii vedlo podání žvýkáci tablety s vysoce tučným jídlem k průměrně 6% poklesu AUC, 62% poklesu  $C_{\text{max}}$  a 188% vzestupu  $C_{12\text{ hod}}$  v porovnání s podáním nalačno. Podání žvýkáci tablety s vysoce tučným jídlem nemá na farmakokinetiku raltegraviru vliv v klinicky významné míře a žvýkáci tabletu lze podávat bez ohledu na jídlo. Vliv potravy na lékovou formu granule pro perorální suspenzi nebyl hodnocen.

Tabulka 6 uvádí farmakokinetické parametry 400mg tablety, žvýkáci tablety a granulí pro perorální suspenzi podle tělesné hmotnosti.

**Tabulka 6**

**Farmakokinetické parametry raltegraviru ve studii IMPAACT P1066 po podání dávek uvedených v bodě 4.2 (kromě novorozenců)**

Tělesná hmotnost	Léková forma	Dávka	N*	Geometrická průměrná hodnota (%CV) <sup>†</sup> AUC <sub>0-12hod</sub> (μM•hr)	Geometrická průměrná hodnota (%CV) <sup>†</sup> C <sub>12hod</sub> (nM)
≥ 25 kg	Potahovaná tableta	400 mg dvakrát denně	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Žvýkáci tableta	Dávkování založené na tělesné hmotnosti, viz dávkovací tabulky pro žvýkáci tabletu	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 až méně než 25 kg	Žvýkáci tableta	Dávkování založené na tělesné hmotnosti, viz dávkovací tabulky pro žvýkáci tabletu	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 až méně než 20 kg	Perorální suspenze	Dávkování založené na tělesné hmotnosti, viz dávkovací tabulky pro granule pro perorální suspenzi	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\* Počet pacientů s výsledky intenzivního farmakokinetického hodnocení na konečné doporučené dávce.  
<sup>†</sup> Geometrický variační koeficient.

#### *Starší osoby*

V hodnoceném věkovém rozpětí (19 až 84 let, přičemž jen několik jedinců bylo starších než 65 let) nebyl u zdravých jedinců a pacientů s infekcí HIV zjištěn žádný klinicky významný vliv věku na farmakokinetiku raltegraviru.

#### *Pohlaví, rasa a BMI*

U dospělých nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví, rase nebo body mass indexu (BMI).

#### *Porucha funkce ledvin*

Renální vylučování nezměněného léčivého přípravku je méně důležitou cestou eliminace. U dospělých nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice mezi pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a zdravými jedinci (viz bod 4.2). Protože není znám rozsah, v jakém může být raltegravir dialyzován, je třeba se vyhnout jeho podávání před dialýzou.

#### *Porucha funkce jater*

Raltegravir je eliminován především glukuronidací v játrech. U dospělých nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice mezi pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými jedinci. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku raltegraviru nebyl hodnocen (viz body 4.2 a 4.4).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické toxikologické studie, včetně konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaném podání, genotoxicity, vývojové toxicity a juvenilní toxicity, byly provedeny na myších, potkanech, psech a králících. Účinky při úrovni expozice, která dostatečně převyšuje úroveň klinické expozice, neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka.



## Mutagenita

V testech mikrobiální mutagenyze *in vitro* (Amesův test), v alkalických elučních testech k detekci rozštěpení DNA *in vitro* a ve studiích chromozomální aberace *in vivo* nebyly pozorovány žádné důkazy mutagenity nebo genotoxicity.

## Kancerogenita

Studie kancerogenity raltegraviru na myších neprokázala žádný kancerogenní potenciál. Při nejvyšších dávkách, 400 mg/kg/den u samic a 250 mg/kg/den u samců, byla systémová expozice podobná systémové expozici při klinické dávce 400 mg dvakrát denně. U potkanů byly při dávkách 300 a 600 mg/kg/den u samic a 300 mg/kg/den u samců zjištěny tumory (skvamocelulární karcinom) nosu/nosohltanu. Tato neoplazie mohla být důsledkem lokální depozice a/nebo aspirace léčiva na sliznici nosu/nosohltanu při podávání perorální sondou a následného chronického podráždění a zánětu; je pravděpodobné, že má s ohledem na zamýšlené klinické použití omezenou relevanci. Při dávce bez pozorovatelných nežádoucích účinků (NOAEL, No Observable Adverse Effect Level) byla systémová expozice podobná systémové expozici při klinické dávce 400 mg dvakrát denně. Standardní studie genotoxicity hodnotící mutagenitu a klastogenitu byly negativní.

## Vývojová toxicita

Raltegravir nebyl ve studiích vývojové toxicity provedených na potkanech a králících teratogenní. Mírné zvýšení výskytu nadpočetných žeber, změna normálního vývojového procesu, bylo pozorováno u mláďat potkaních samic vystavených expozici raltegraviru v přibližně 4,4násobku expozice doporučené dávky u člověka (RHD) na základě AUC<sub>0-24 hod.</sub> Při 3,4násobku expozice RHD u člověka nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj. U králíků nebyla podobná zjištění zaznamenána.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

- Mikrokrystalická celulóza
- Monohydrát laktózy
- Hydrogenfosforečnan vápenatý
- Hypromelóza 2208
- Poloxamer 407
- Natrium-stearyl-fumarát
- Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

- Polyvinylalkohol
- Oxid titaničitý
- Makrogol 3350
- Mastek
- Červený oxid železitý
- Černý oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce s vysoušedlem, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z vysokodenzního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, zapečetěná a se silikagelovým vysoušedlem.

K dispozici jsou dvě velikosti balení: 1 lahvička s 60 tabletami a vícečetné balení (multipack) obsahující 180 tablet (3 lahvičky po 60 tabletách).

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. prosince 2007

Datum posledního prodloužení: 14. května 2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 600 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje raltegravirum 600 mg (jako raltegravirum kalicum).

### Pomocná(é) látka(y) se známým účinkem

Jedna 600mg tableta obsahuje 5,72 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutá oválná tableta o rozměrech 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, s logem firmy MSD a označením „242“ na jedné straně a bez označení na straně druhé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ISENTRESS 600 mg potahované tablety je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě infekce virem lidské imunodeficiencie (HIV-1) u dospělých a dětí o tělesné hmotnosti nejméně 40 kg (viz body 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

#### Dávkování

Přípravek ISENTRESS je nutno používat v kombinaci s dalšími účinnými antiretrovirovými terapiemi (ART, anti-retroviral therapies) (viz body 4.4 a 5.1).

#### *Dospělí a pediatrická populace*

U dospělých a pediatrických pacientů (o tělesné hmotnosti nejméně 40 kg) je doporučené dávkování 1 200 mg (dvě 600mg tablety) jednou denně u pacientů dosud neléčených nebo u pacientů, kteří jsou virologicky suprimováni úvodním režimem přípravku ISENTRESS 400 mg dvakrát denně.

Další dostupné lékové formy a síly:

Přípravek ISENTRESS je dostupný také jako 400mg tableta pro použití dvakrát denně u dospělých infikovaných HIV nebo dětí a dospívajících o tělesné hmotnosti nejméně 25 kg. Čtyřistamiligramová tableta nemá být použita k podávání dávky 1 200 mg jednou denně (viz souhrn údajů o přípravku pro sílu 400 mg).

Přípravek ISENTRESS je také k dispozici ve formě žvýkacích tablet a ve formě granulí pro perorální suspenzi. Podrobné informace o dávkování pro žvýkací tablety a granule pro perorální suspenzi naleznete v odpovídajícím souhrnu údajů o přípravku.

Bezpečnost a účinnost raltegraviru nebyly u předčasně narozených (< 37 týdnů gestace) a u novorozenců s nízkou porodní hmotností (< 2 000 g) stanoveny. Pro tuto skupinu nejsou dostupná žádná data a nelze stanovit doporučené dávkování.

V případě žvýkacích tablet je maximální dávka 300 mg dvakrát denně. Jelikož lékové formy mají rozdílný farmakokinetický profil, ani žvýkací tablety, ani granule pro perorální suspenzi se nesmí nahrazovat 400mg nebo 600mg tabletou (viz bod 5.2). Žvýkací tablety a granule pro perorální suspenzi nebyly hodnoceny u dospívajících (12 až 18 let věku) a dospělých infikovaných HIV.

#### *Starší osoby*

O používání raltegraviru u starších osob jsou k dispozici omezené informace (viz bod 5.2). Proto se u této populace pacientů musí přípravek ISENTRESS používat opatrně.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná. Bezpečnost a účinnost raltegraviru nebyla u pacientů se závažnými základními poruchami jater stanovena. Přípravek ISENTRESS se tudíž u pacientů s těžkou poruchou funkce jater musí používat opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Přípravek ISENTRESS 600 mg potahované tablety nesmí být používán u dětí s tělesnou hmotností menší než 40 kg.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek ISENTRESS 600 mg tablety lze podávat s jídlem nebo bez jídla v dávce 1 200 mg jednou denně.

Tablety nemají být žvýkány, rozdrceny nebo rozpůleny kvůli očekávaným změnám ve farmakokinetickém profilu.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Obecné

Pacienty je třeba upozornit na to, že současná antiretrovirová terapie neléčí infekci HIV a nezabraňuje přenosu HIV na jiné osoby krví.

Raltegravir má relativně nízkou genetickou bariéru vůči rezistenci. Proto, pokud je to možné, musí se raltegravir podávat spolu se dvěma dalšími aktivními antiretrovirovými, aby se minimalizoval potenciál virologického selhání a vzniku rezistence (viz bod 5.1).

Při léčbě dosud neléčených pacientů jsou údaje z klinických studií o použití raltegraviru omezeny na použití v kombinaci se dvěma nukleotidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) (emtricitabinem a tenofovir–disoproxil–fumarátem).

#### Deprese

Byly hlášeny deprese, včetně sebevražedných myšlenek a chování, zejména u pacientů s preexistujícími depresemi nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze. U pacientů s preexistujícími depresemi nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze je potřebná opatrnost.

#### Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost raltegraviru u pacientů se závažnými základními poruchami jater nebyly stanoveny. Raltegravir se musí tudíž u pacientů s těžkou poruchou funkce jater používat opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s dysfunkcí jater v anamnéze, včetně chronické hepatitidy, mají během kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt abnormalit jaterních funkcí a musí být monitorováni podle standardního postupu. Pokud se u takových pacientů prokáže zhoršení jaterního onemocnění, musí se zvážit ukončení nebo přerušení léčby.

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií je zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

#### Osteonekróza

Přestože je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunopresi, vyšší body mass index), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

#### Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) může vzniknout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků. Typicky byly takové reakce pozorovány během prvních týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantními příklady jsou cytomegalovirová retinitida, celková a/nebo lokální mykobakteriální infekce a pneumonie, kterou způsobuje *Pneumocystis jiroveci* (dříve známý jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli příznaky zánětu musí být zhodnoceny a v případě nutnosti musí být zahájena léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

#### Atazanavir

Současné podávání raltegraviru 1 200 mg jednou denně s atazanavirem vedlo ke zvýšení plazmatických hladin raltegraviru; proto se souběžné podávání nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Tipranavir/ritonavir

Současné podávání raltegraviru 1 200 mg jednou denně s tipranavirem/ritonavirem může mít za následek snížení plazmatických hladin raltegraviru; proto se podávání nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Antacida

Současné podávání raltegraviru 1 200 mg jednou denně s uhlíčitánem vápenatým a s antacidy obsahujícími hliník/hořčík vedlo ke snížení hladin raltegraviru v plazmě; současné podávání se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Silné induktory enzymů metabolizujících léky

Silné induktory enzymů metabolizujících léky (např. rifampicin) nebyly s raltegravirem 1 200 mg jednou denně studovány, ale mohly by vést ke snížení plazmatických hladin raltegraviru; proto se souběžné podávání raltegraviru 1 200 mg jednou denně nedoporučuje.

## Myopatie a rhabdomyolýza

Byly hlášeny myopatie a rhabdomyolýza. Podávejte s opatrností pacientům, kteří již v minulosti prodělali myopatii nebo rhabdomyolýzu nebo mají jakékoli predispozice včetně užívání jiných léčivých přípravků spojených s těmito stavy (viz bod 4.8).

## Těžké kožní a hypersenzitivní reakce

Těžké, potenciálně život ohrožující a fatální kožní reakce byly hlášeny u pacientů užívajících raltegravir, ve většině případů současně s jinými léčivými přípravky, s nimiž jsou takové reakce spojovány. Tyto reakce zahrnují případy Stevens–Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Rovněž byly hlášeny hypersenzitivní reakce, jež se vyznačovaly vyrážkou, konstitučními nálezy a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně selhání jater. Pokud se rozvinou známky nebo příznaky těžkých kožních reakcí nebo hypersenzitivních reakcí (včetně, mimo jiné těžké vyrážky nebo vyrážky doprovázené horečkou, celkovou malátností, únavou, bolestmi svalů nebo kloubů, puchýři, orálními lézemi, konjunktivitidou, otokem obličeje, hepatitidou, eozinofilií, angioedémem), raltegravir a další podezřelá látka ihned vysad'te. Je nutno sledovat klinický stav, včetně jaterních aminotransferáz, a zahájit příslušnou léčbu. Prodlení při vysazování raltegraviru nebo jiných podezřelých látek po nástupu těžké vyrážky může vést k život ohrožující reakci.

## Vyrážka

U již dříve léčených pacientů, kterým byl podáván raltegravir spolu s darunavirem, se častěji vyskytla vyrážka ve srovnání s pacienty léčenými raltegravirem bez darunaviru nebo léčených darunavirem bez raltegraviru (viz bod 4.8).

## Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Raltegravir je slabý inhibitor organických aniontových transportérů (OAT) OAT1 ( $IC_{50}$  na 109  $\mu$ M) a OAT3 ( $IC_{50}$  na 18,8  $\mu$ M) *in vitro*. Je doporučena opatrnost při souběžném podávání raltegraviru v dávce 1 200 mg jednou denně se senzitivními substráty OAT1 a/nebo OAT3.

Studie *in vitro* ukazují, že raltegravir není substrátem enzymů cytochromu P450 (CYP), neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A, neinhibuje UDP glukoronosyltransferázy (UGT) 1A1 a 2B7, neindukuje CYP3A4 a není inhibitorem P–glykoproteinu (P-gp), proteinu BCRP (Breast cancer resistance protein), polypeptidů přenášejících organické anionty (OATP) OATP1B1, OATP1B3, transportéru organických kationtů (OCT) OCT1 a OCT2 nebo mnohočetných lékových a toxinových transportérů (MATE) MATE1 a MATE2-K. Na základě těchto údajů se neočekává, že by raltegravir měl vliv na farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů.

Na základě studií *in vitro* a *in vivo* je raltegravir eliminován zejména metabolicky cestou glukuronidace zprostředkovanou UGT1A1.

Ve farmakokinetice raltegraviru byla pozorována značná inter– a intraindividuální variabilita.

## Účinek raltegraviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Ve studiích interakcí s použitím 400 mg raltegraviru dvakrát denně neměl raltegravir klinicky významný účinek na farmakokinetiku etravirinu, maraviroku, tenofovir-disoproxil-fumarátu, hormonálních kontraceptiv, methadonu, midazolamu nebo bocepreviru. Tato zjištění mohou být rozšířena na 1 200mg dávku raltegraviru jednou denně, a proto není nutná žádná úprava dávkování těchto látek.

V některých studiích vedlo současné podávání raltegraviru 400 mg dvakrát denně s darunavirem k mírnému, ale klinicky nevýznamnému poklesu plazmatických koncentrací darunaviru. Na základě rozsahu účinků pozorovaných u podávání raltegraviru 400 mg dvakrát denně se očekává, že podávání 1 200 mg raltegraviru jednou denně nemá klinicky významný vliv na plazmatické koncentrace darunaviru.

## Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku raltegraviru

### *Induktory enzymů metabolizujících léky*

Vliv léčivých přípravků, které jsou silnými induktory UGT1A1, jako je rifampicin, na raltegravir 1 200 mg jednou denně není znám, ale souběžné podávání pravděpodobně snižuje nejnižší hladiny raltegraviru, a to na základě snížení minimálních koncentrací pozorovaných u raltegraviru v dávce 400 mg dvakrát denně; proto se současné podávání s raltegravirem v dávce 1 200 mg jednou denně nedoporučuje. Dopad dalších silných induktorů enzymů metabolizujících léky, jako jsou fenytoin a fenobarbital, na UGT1A1 není znám; proto se souběžné podávání s raltegravirem v dávce 1 200 mg jednou denně nedoporučuje. V interakčních studiích efavirenz neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku raltegraviru v dávce 1 200 mg jednou denně; proto mohou být s doporučenou dávkou raltegraviru použity jiné méně účinné induktory (např. efavirenz, nevirapin, rifabutin, glukokortikoidy, třezalka tečkovaná, pioglitazon).

### *Inhibitory UGT1A1*

Současné podávání atazanaviru s raltegravirem v dávce 1 200 mg jednou denně významně zvýšilo plazmatické hladiny raltegraviru; proto se současné podávání raltegraviru 1 200 mg jednou denně a atazanaviru nedoporučuje.

### *Antacida*

Současné podávání raltegraviru v dávce 1 200 mg jednou denně s antacidy obsahujícími hliník/hořčík a uhličitan vápenatý bude pravděpodobně mít za následek klinicky významné snížení nejnižších plazmatických hladin raltegraviru. Na základě těchto zjištění se souběžné podávání antacid obsahujících hliník/hořčík a uhličitan vápenatý s raltegravirem v dávce 1 200 mg jednou denně nedoporučuje.

### *Přípravky, které zvyšují pH žaludku*

Populační farmakokinetická analýza ONCEMRK (protokol 292) ukázala, že současné podávání raltegraviru 1 200 mg jednou denně s PPI nebo H<sub>2</sub> blokátory nemělo za následek statisticky významné změny farmakokinetiky raltegraviru. Srovnatelné výsledky účinnosti a bezpečnosti byly získány v nepřítomnosti nebo přítomnosti těchto činidel, které mění žaludeční pH. Na základě těchto údajů mohou být inhibitory protonové pumpy a H<sub>2</sub> blokátory podávány společně s raltegravirem v dávce 1 200 mg jednou denně.

### *Další upozornění*

Nebyly provedeny žádné studie s cílem vyhodnotit lékové interakce ritonaviru, tipranaviru/ritonaviru, bocepreviru nebo etravirinu s raltegravirem v dávce 1 200 mg (2 x 600 mg) jednou denně. Zatímco velikost změn expozice raltegraviru 400 mg dvakrát denně způsobených ritonavirem, boceprevirem nebo etravirinem byla malá, dopad tipranaviru/ritonaviru byl vyšší (GMR C<sub>trough</sub> = 0,45; GMR AUC = 0,76). Současné podávání raltegraviru 1 200 mg jednou denně a tipranaviru/ritonaviru se nedoporučuje.

Předchozí studie raltegraviru v dávce 400 mg dvakrát denně ukázaly, že současné podávání tenofovir-disoproxil-fumarátu (složky kombinace emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát) zvyšuje expozici raltegraviru. Bylo zjištěno, že kombinace emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát zvyšuje biologickou dostupnost 1 200 mg raltegraviru jednou denně o 12 %, avšak jeho dopad není klinicky významný. Proto je společné podávání emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarátu a raltegraviru v dávce 1 200 mg jednou denně povoleno.

Všechny studie interakcí byly prováděny u dospělých.

Byly provedeny souhrnné studie lékových interakcí s raltegravirem v dávce 400 mg dvakrát denně a pro raltegravir 1 200 mg jednou denně byl proveden omezený počet interakčních studií.

Tabulka 1 zobrazuje všechny dostupné údaje o interakčních studiích spolu s doporučeními pro společné podávání.

**Tabulka 1**  
**Údaje o farmakokinetických interakcích**

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>ANTIRETROVIROTIKA</b>		
<i>Inhibitory proteázy (PI)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (inhibice UGT1A1)	Úprava dávky raltegraviru není nutná (400 mg dvakrát denně).
<b>atazanavir</b> (raltegravir 1 200 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↑ 67 % raltegravir C <sub>24 hod</sub> ↑ 26 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 16 %  (inhibice UGT1A1)	Současné podávání raltegraviru (1 200 mg jednou denně) se nedoporučuje.
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (indukce UGT1A1)	Úprava dávky raltegraviru není nutná (400 mg dvakrát denně).
	Extrapolace ze studie s 400 mg dvakrát denně.	Současné podávání raltegraviru (1 200 mg jednou denně) se nedoporučuje.



Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (indukce UGT1A1)	Úprava dávky raltegraviru není nutná (400 mg dvakrát denně a 1 200 mg jednou denně).
<b>efavirenz</b> (raltegravir 1 200 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↓ 14 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 9 %  (indukce UGT1A1)	
<b>etravirin</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (indukce UGT1A1)  etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C <sub>12 hod</sub> ↑ 17 % etravirin C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denně a 1 200 mg jednou denně) nebo etravirinu není nutná.
<i>Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
<b>tenofovir-disoproxil-fumarát</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (mechanismus interakce není znám)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24 hod</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denně a 1 200 mg jednou denně) nebo tenofovir-disoproxil-fumarátu není nutná.
<b>emtricitabin a tenofovir-disoproxil-fumarát</b> [raltegravir 1 200 mg (2 x 600 mg) jednou denně]	Populační PK analýza ukázala, že účinek emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu na farmakokinetiku raltegraviru byl minimální (12% zvýšení relativní biologické dostupnosti) a nebyl statisticky nebo klinicky významný.  (mechanismus interakce není znám)	
<i>Inhibitory CCR5</i>		

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>maravirok</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33%  (mechanismus interakce není znám)  maravirok AUC ↓ 14 % maravirok C <sub>12 hod</sub> ↓ 10 % maravirok C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denně a 1 200 mg jednou denně) nebo maraviroku není nutná.
<b>HCV ANTIVIROTIKA</b>		
<i>Inhibitory proteázy NS3/4A (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (mechanismus interakce není znám)	Úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denně a 1 200 mg jednou denně) nebo bocepreviru není nutná.
<b>ANTIMIKROBIÁLNÍ LÉČIVA</b>		
<i>Antimykobakteriální léčiva</i>		
<b>rifampicin</b> (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (indukce UGT1A1)	Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nezbytné, může se zvážit zdvojnásobení dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denně).
	Extrapolace ze studie s 400 mg dvakrát denně.	Současné podávání raltegraviru (1 200 mg jednou denně) se nedoporučuje.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>SEDATIVA</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denně a 1 200 mg jednou denně) ani midazolamu není nutná.  Tyto výsledky ukazují, že raltegravir není ani induktorem, ani inhibítozem CYP3A4, přičemž se tedy nepředpokládá, že by raltegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4.
<b>ANTACIDA NA BÁZI KATIONTŮ KOVŮ</b>		
<b>antacidum s hydroxidem hlinitým/hořečnatým</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 hodiny před raltegravirem</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 hodiny po raltegraviru</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 hodin před raltegravirem</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 hodin po raltegraviru</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chelatace kovových kationtů)	Antacida obsahující hliník a hořčík redukuje hladiny raltegraviru v plazmě. Současné podávání raltegraviru (400 mg dvakrát denně a 1 200 mg jednou denně) s aluminiovými a magnesiiovými antacidy se nedoporučuje.
<b>antacidum s hydroxidem hlinitým/hořečnatým</b> (raltegravir 1 200 mg jednou denně)	<u>12 hodin po raltegraviru</u> raltegravir AUC ↓ 14 % raltegravir C <sub>24 hod</sub> ↓ 58 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 14 %  (chelatace kovových kationtů)	

<b>Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti</b>	<b>Interakce</b> (mechanismus, pokud je znám)	<b>Doporučení týkající se současného podávání</b>
<b>antacidum s uhličitanem vápenatým</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chelatace kovových kationtů)	Úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denně) není nutná.
<b>antacidum s uhličitanem vápenatým</b> (raltegravir 1 200 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↓ 72 % raltegravir C <sub>24 hod</sub> ↓ 48 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 74 %  <u>12 hodin po raltegraviru</u> raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>24 hod</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 2 %  (chelatace kovových kationtů)	Současné podávání raltegraviru (1 200 mg jednou denně) se nedoporučuje.
<b>Další KATIONTY KOVŮ</b>		
<b>Soli železa</b>	Předpokládá se: raltegravir AUC ↓  (chelatace kovových kationtů)	U současného podávání solí železa se předpokládá snížení plazmatické hladiny raltegraviru; užívání solí železa nejméně 2 hodiny od podání raltegraviru může umožnit omezení tohoto účinku.
<b>H<sub>2</sub> BLOKÁTORY A INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (zvýšená rozpustnost)	Úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denně a 1 200 mg jednou denně) není nutná.
<b>famotidin</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12 hod</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (zvýšená rozpustnost)	
<b>Látky upravující pH v žaludku: Inhibitory protonové pumpy (například omeprazol), H<sub>2</sub> blokátory (například famotidin, ranitidin, cimetidin) (raltegravir 1 200 mg)</b>	Populační PK analýza ukázala, že účinek látek měnících žaludeční pH na farmakokinetiku raltegraviru byl minimální (8,8% snížení relativní biologické dostupnosti) a nebyl statisticky nebo klinicky významný.  (zvýšená rozpustnost léčiva)	

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA</b>		
<b>ethinylestradiol norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	ethinylestradiol AUC ↓ 2 % ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denně a 1 200 mg jednou denně) nebo hormonálních kontraceptiv (založených na estrogeneru a/nebo progesteronu) není nutná.
<b>OPIOIDNÍ ANALGETIKA</b>		
<b>methadon</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	methadon AUC ↔ methadon C <sub>max</sub> ↔	Úprava dávky raltegraviru (400 mg dvakrát denně a 1 200 mg jednou denně) ani methadonu není nutná.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje o používání raltegraviru 1 200 mg jednou denně u těhotných žen. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádnou malformační toxicitu u expozice raltegraviru v dávce 400 mg užívaného dvakrát denně v prvním trimestru. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300-1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné zvýšené riziko fetoneonatalní toxicity u expozice raltegraviru v dávce 400 mg užívaného dvakrát denně ve druhém a/nebo třetím trimestru.

Raltegravir v dávce 1 200 mg se během těhotenství nedoporučuje.

##### *Antiretrovirový registr těhotných*

K monitorování účinků na matku/plod u pacientek, u kterých došlo k neúmyslnému podání raltegraviru během těhotenství, byl vytvořen antiretrovirový registr těhotných. Lékaři jsou vyzýváni, aby pacientky do tohoto registru hlásily.

Zpravidla je při rozhodování o nasazení antiretrovirotik k léčbě infekce HIV u těhotných žen a v důsledku toho ke snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence, nutno při posuzování bezpečnosti pro plod vzít v potaz údaje získané na zvířatech a klinické zkušenosti u těhotných žen.

##### Kojení

Raltegravir/metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka v takovém množství, že účinky na kojené novorozence/děti jsou pravděpodobné. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly exkreci raltegraviru/metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

##### Fertilita

U samců ani samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu při dávkách až 600 mg/kg/den, které vedly k trojnásobné expozici v porovnání s expozicí při doporučeném dávkování u lidí.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U některých pacientů byla během léčby režimy zahrnujícími podávání raltegraviru hlášena závrať. Závrať může u některých pacientů mít vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V randomizovaných klinických hodnoceních byl po dobu až 96 týdnů podáván raltegravir v dávce 400 mg dvakrát denně v kombinaci s fixním nebo optimalizovaným základním režimem dosud neléčeným (n=547) a již léčeným (n=462) dospělým. Dalších 531 dosud neléčených dospělých dostávalo po dobu až 96 týdnů raltegravir v dávce 1 200 mg jednou denně s emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem. Viz bod 5.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby byly bolesti hlavy, nauzea a bolesti břicha. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky byly syndrom imunitní rekonstituce a vyrážka. V klinických hodnoceních byl podíl ukončení léčby raltegravirem v důsledku nežádoucích účinků 5 % nebo méně.

Po uvedení raltegraviru 400 mg podávaného dvakrát denně na trh byla jako závažná reakce hlášena rhabdomyolýza s frekvencí méně časté.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které investigátoři považovali za související s raltegravirem (samotným nebo v kombinaci s jinými ART), stejně jako nežádoucí účinky zjištěné v postmarketingovém sledování, jsou uvedeny dále podle třídy orgánových systémů. Četnosti jsou definovány jako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky raltegraviru (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)</b>
Infekce a infestace	Méně časté	genitální herpes, folikulitida, gastroenteritida, herpes simplex, infekce způsobená herpetickými viry, herpes zoster, chřipka, absces mizních uzlin, molluscum contagiosum, nazofaryngitida, infekce horních dýchacích cest
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	kožní papilom
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	anémie, anémie z nedostatku železa, bolestivé lymfatické uzliny, lymfadenopatie, neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	imunitní rekonstituční syndrom, hypersenzitivita na lék, hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	snížená chuť k jídlu
	Méně časté	kachexie, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hyperlipidemie, hyperfagie, zvýšená chuť k jídlu, polydipsie, poruchy distribuce tělesného tuku

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky raltegraviru (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)</b>
Psychiatrické poruchy	Časté  Méně časté	abnormální sny, insomnie, noční můry, abnormální chování, deprese  duševní porucha, sebevražedný pokus, úzkost, stav zmatenosti, depresivní nálada, závažná deprese, středně závažná insomnie, změny nálady, panická ataka, porucha spánku, sebevražedné představy, sebevražedné chování (zejména u pacientů s psychiatrickým onemocněním v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Časté  Méně časté	závrať, bolest hlavy, psychomotorická hyperaktivita  amnézie, syndrom karpálního tunelu, kognitivní porucha, poruchy pozornosti, posturální závrať, dysgeuzie, hypersomnie, hypestezie, letargie, poruchy paměti, migréna, periferní neuropatie, parestezie, somnolence, tenzní typ bolesti hlavy, tremor, nízká kvalita spánku
Poruchy oka	Méně časté	zhoršené vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Časté  Méně časté	vertigo  tinitus
Srdeční poruchy	Méně časté	palpitace, sinusová bradykardie, ventrikulární extrasystoly
Cévní poruchy	Méně časté	návaly horka, hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	dysfonie, epistaxe, nazální kongesce
Gastrointestinální poruchy	Časté  Méně časté	břišní distenze, bolest břicha, průjem, flatulence, nauzea, zvracení, dyspepsie  gastritida, břišní diskomfort, bolest horní poloviny břicha, napětí břicha, anorektální diskomfort, zácpa, sucho v ústech, diskomfort v epigastriu, erozivní duodenitida, říhání, refluxní choroba jícnu, gingivitida, glositida, odynofagie, akutní pankreatitida, peptický vřed, rektální krvácení
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	hepatitida, steatóza jater, alkoholická hepatitida, selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté  Méně časté	vyrážka  akné, alopecie, akneiformní dermatitida, suchá kůže, erytém, pohubnutí v obličeji, hyperhidróza, lipoatrofie, získaná lipodystrofie, lipohypertrofie, noční pocení, prurigo, pruritus, generalizovaný pruritus, makulární vyrážka, makulo-papulární vyrážka, svědicí vyrážka, kožní léze, kopřivka, xerodermie, Stevens–Johnsonův syndrom, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky raltegraviru (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)</b>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	artralgie, artritida, bolest zad, bolesti v boku, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest krku, osteopenie, bolesti v končetinách, tendinitida, rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	renální selhání, nefritida, nefrolitiáza, nykturie, renální cysta, porucha funkce ledvin, tubulointersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	erektilní dysfunkce, gynekomastie, příznaky menopauzy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	astenie, únava, pyrexie
	Méně časté	hrudní diskomfort, zimnice, edém obličeje, zvýšené ukládání tukové tkáně, pocit roztržesnosti, malátnost, rezistence v submandibulární oblasti, periferní edém, bolest
Vyšetření	Časté	zvýšení alaninaminotransferázy, atypické lymfocyty, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení krevních triacylglycerolů, zvýšení lipázy, zvýšení sérové pankreatické amylázy
	Méně časté	snížení absolutního počtu neutrofilů, zvýšení alkalické fosfatázy, pokles albuminu v krvi, zvýšení sérové amylázy, zvýšení sérového bilirubinu, zvýšení cholesterolu v krvi, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení glykemie, zvýšení dusíku močoviny v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy, zvýšení glykemie nalačno, přítomnost glukózy v moči, zvýšení HDL, zvýšení INR, zvýšení LDL, pokles počtu trombocytů, pozitivní test na erytrocyty v moči, zvětšení obvodu pasu, přírůstek tělesné hmotnosti, pokles počtu leukocytů
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	náhodné předávkování

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů již dříve léčených i u pacientů dosud neléčených raltegravirem, kterým byl ve studiích podáván raltegravir v dávce 400 mg dvakrát denně spolu s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky, byly hlášeny maligní tumory. Jednalo se o výskyt a typy specifických nádorů, které se očekávají v populaci s vysokou imunodeficiencí. Riziko vzniku maligních tumorů v těchto studiích bylo ve skupinách léčených raltegravirem a ve skupinách léčených komparátory podobné.

U pacientů léčených raltegravirem byly pozorovány laboratorní abnormality kreatinkinázy 2. - 4. stupně. Byly hlášeny myopatie a rhabdomyolýza. U pacientů, kteří mají myopatii nebo rhabdomyolýzu v anamnéze nebo mají predispoziční faktory, včetně užívání jiných léčivých přípravků spojených s těmito stavy, je třeba při užívání opatrnosti (viz bod 4.4).

Případy osteonekrózy byly hlášeny především u pacientů s obecně uznávanými rizikovými faktory, s pokročilým HIV onemocněním nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Četnost výskytu není známa (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART, combination antiretroviral therapy) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce



na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Každý z následujících klinických nežádoucích účinků se vyskytl nejméně jednou v závažné formě: genitální herpes, anémie, imunitní rekonstituční syndrom, deprese, duševní porucha, sebevražedný pokus gastritida, hepatitida, selhání ledvin, náhodné předávkování.

V klinických hodnoceních u již dříve léčených pacientů byla vyrážka, bez ohledu na příčinnou souvislost, pozorována častěji u režimů zahrnujících raltegravir a darunavir v porovnání s režimy zahrnujícími raltegravir bez darunaviru nebo darunavir bez raltegraviru. Vyrážka považovaná investigátory za související s léčivem se vyskytovala s podobnou četností. Četnosti výskytu vyrážky seřazené dle expozice (všechny příčiny) byly 10,9; 4,2, respektive 3,8 na 100 pacientů-roků; a u vyrážky související s léčivem byly 2,4; 1,1, respektive 2,3 na 100 pacientů-roků. Vyrážky pozorované v klinických hodnoceních byly mírné až středně závažné a nevedly k vysazení léčby (viz bod 4.4).

#### *Pacienti s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo virem hepatitidy C*

V klinických hodnoceních bylo 79 pacientů koinfikovaných hepatitidou B, 84 koinfikovaných virem hepatitidy C a 8 pacientů koinfikovaných virem hepatitidy B a C, kteří byli léčeni raltegravirem v kombinaci s dalšími léčivy proti HIV-1. Celkově byl bezpečnostní profil raltegraviru u pacientů s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů bez koinfekce virem hepatitidy B a/nebo virem hepatitidy C, i když míry abnormalit AST a ALT byly u podskupiny s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C.

U již dříve léčených pacientů se po 96 týdnech objevily laboratorní abnormality 2. stupně nebo vyššího, které znamenaly zhoršení stupně abnormality AST, ALT nebo celkového bilirubinu oproti výchozí hodnotě, u 29 %, 34 %, respektive 13 % koinfikovaných pacientů léčených raltegravirem, ve srovnání s 11 %, 10 % respektive 9 % všech ostatních pacientů léčených raltegravirem. U dosud neléčených pacientů se po 240 týdnech objevily laboratorní abnormality stupně 2 nebo vyššího, které znamenaly zhoršení stupně abnormality AST, ALT nebo celkového bilirubinu oproti výchozí hodnotě, u 22 %, 44 %, respektive 17 % koinfikovaných pacientů léčených raltegravirem ve srovnání s 13 %, 13 % a 5 % všech ostatních pacientů léčených raltegravirem.

#### Pediatrická populace

Přípravek ISENTRESS 600 mg nebyl u pediatrických pacientů hodnocen (viz bod 4.2).

#### *Děti a dospívající ve věku 2 až 18 let*

Podávání raltegraviru dvakrát denně bylo v kombinaci s jinými antiretrovirotiky hodnoceno ve studii IMPAACT P1066 u 126 dětí a dospívajících ve věku 2 až 18 let, již dříve léčených antiretrovirotiky infikovaných HIV-1 (viz body 5.1 a 5.2). Ze 126 pacientů 96 dostávalo doporučenou dávku raltegraviru dvakrát denně.

U těchto 96 dětí a dospívajících byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků souvisejících s léčivem ve 48. týdnu srovnatelné s frekvencí, typem a závažností nežádoucích účinků pozorovaných u dospělých.

U jednoho pacienta se vyskytly s léčivem související klinické nežádoucí účinky 3. stupně spočívající v psychomotorické hyperaktivitě, abnormálním chování a insomnie; u jednoho pacienta se vyskytla s léčivem související závažná alergická vyrážka 2. stupně.

U jednoho pacienta se vyskytly s léčivem související laboratorní abnormality, AST 4. stupně a ALT 3. stupně, jež byly považovány za závažné.

### *Kojenci a batolata ve věku 4 týdny až méně než 2 roky*

Raltegravir byl v rámci studie IMPAACT P1066 rovněž hodnocen u 26 kojenců a batolat ve věku 4 týdny až méně než 2 roky infikovaných HIV-1, a to v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami (viz body 5.1 a 5.2).

U těchto 26 kojenců a batolat byly frekvence, typy a závažnost nežádoucích účinků souvisejících s léčivem do 48. týdne studie srovnatelné s frekvencí, typy a závažnostmi pozorovanými u dospělých.

U jednoho pacienta se vyskytla s léčivem související závažná alergická vyrážka 3. stupně, která vedla k vysazení léčby.

### *Novorozenci vystavení infekci HIV-1*

Ve studii IMPAACT P1110 (viz bod 5.2) byli k zařazení do studie vhodní novorozenci a kojenci narození nejméně ve 37. týdnu gestačního věku a s tělesnou hmotností nejméně 2 kg.

Šestnáct novorozenců dostalo v prvních 2 týdnech života 2 dávky přípravku Isentress a 26 novorozenců bylo léčeno 6 týdnů každodenním podáváním; všichni byli následně pozorováni 24 týdnů. Nedošlo k žádným s léčivem souvisejícím klinickým nežádoucím účinkům a došlo ke třem s léčivem souvisejícím laboratorním nežádoucím účinkům (jedna přechodná neutropenie stupně 4 u subjektu léčeného preventivní terapií obsahující zidovudin bránící přenosu z matky na dítě (PMTCT) a dvě zvýšení bilirubinu (jedno stupně 1 a jedno stupně 2), jež byly považovány za nezávažné a nevyžadující specifickou léčbu).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Nejsou k dispozici žádné specifické informace o léčbě předávkování raltegravirem.

V případě předávkování je vhodné použít obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit nevstřebaný materiál z gastrointestinálního traktu, využít klinický monitoring (včetně pořízení elektrokardiogramu), a v případě potřeby zavést podpůrnou léčbu. Je třeba vzít v úvahu, že raltegravir je pro klinické použití k dispozici ve formě draselné soli. Není známo, do jaké míry se raltegravir může dialyzovat.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory integrázy, ATC kód: J05AJ01.

### Mechanismus účinku

Raltegravir je inhibitor přenosu řetězce integrázou, který je aktivní proti viru lidské imunodeficiencie (HIV-1). Raltegravir inhibuje katalytickou aktivitu integrázy, což je enzym zakódovaný v HIV, který je potřebný k replikaci viru. Inhibice integrázy zabraňuje kovalentní inzerci nebo integraci genomu HIV do genomu hostitelské buňky. Genomy HIV, u kterých selže integrace, nemohou řídit produkci nových infekčních virových částic, a tak inhibice integrace zabraňuje propagaci virové infekce.

### Antivirová aktivita *in vitro*

Raltegravir v koncentracích  $31 \pm 20$  nM způsobil 95% inhibici ( $IC_{95}$ ) replikace HIV-1 (ve srovnání s neléčenou, virem infikovanou kulturou) v lidských T-lymfoidních buněčných kulturách infikovaných

H9IIIB variantou HIV-1 adaptovanou na buněčnou linii. Kromě toho raltegravir inhiboval replikaci viru v kulturách mitogenem aktivovaných lidských mononukleocytů z periferní krve infikovaných různorodými, primárně klinickými izoláty HIV-1, včetně izolátů z 5 non-B podtypů a izolátů rezistentních vůči inhibitorům reverzní transkriptázy a inhibitorům proteázy. V jednocyklovém infekčním stanovení inhiboval raltegravir při hodnotách  $IC_{50}$  v rozmezí od 5 do 12 nM infekci 23 izoláty HIV, které představovaly 5 non-B podtypů a 5 obíhajících rekombinantních forem.

### Rezistence

Většina virů izolovaných od pacientů, u nichž raltegravir selhával, vykazovala rezistenci na raltegravir vysokého stupně vyplývající z výskytu dvou nebo více mutací v integráze. Většina měla mutaci signatury na aminokyselině 155 (N155 změněna na H), na aminokyselině 148 (Q148 změněna na H, K nebo R) nebo na aminokyselině 143 (Y143 změněna na H, C nebo R) spolu s jednou nebo více dalšími mutacemi integrázy (např. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Tyto mutace signatury snižují citlivost viru na raltegravir a přidání dalších mutací vede k dalšímu snížení citlivosti na raltegravir. Faktory, které snižovaly pravděpodobnost rozvoje rezistence, zahrnovaly nižší výchozí virovou nálož a používání dalších antiretrovirových léčiv. Mutace vedoucí k rezistenci na raltegravir obecně rovněž vedou k rezistenci vůči inhibitoru přenosu řetězce integrázou elvitegraviru. Mutace na aminokyselině 143 vedou k výraznější rezistenci na raltegravir než na elvitegravir, přičemž mutace E92Q vede k výraznější rezistenci na elvitegravir, než na raltegravir. Viry nesoucí mutaci na aminokyselině 148, spolu s jednou nebo více dalšími mutacemi vedoucími k rezistenci na raltegravir, mohou rovněž mít klinicky významnou rezistenci na dolutegravir.

### Klinické zkušenosti

Důkaz účinnosti raltegraviru byl založen na analýzách údajů z období 96 týdnů ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnocení (BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2, protokoly 018 a 019) s dospělými pacienty infikovanými HIV-1, kteří byli již dříve léčeni antiretrovirovými léčivy, a na analýze údajů z období 240 týdnů z randomizovaného, dvojitě zaslepeného, aktivním komparátorem kontrolovaného klinického hodnocení (STARTMRK, protokol 021) s dospělými pacienty infikovanými HIV-1, kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirovými léčivy, a na analýze údajů z období 96 týdnů z randomizované, dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolovaného klinického hodnocení (ONCEMRK, protokol 292), kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirovými léčivy.

### Účinnost

#### *Již dříve léčení dospělí pacienti (400 mg dvakrát denně)*

Studie BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 (multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie) hodnotily bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denně proti placebu v kombinaci s optimalizovanou základní léčbou (OBT) u pacientů infikovaných HIV, ve věku 16 let a starších, s dokumentovanou rezistencí na nejméně jeden lék v každé ze 3 tříd (NRTI, NNRTI, PI) antivirové léčby. Před randomizací zvolil investigátor OBT na základě dosavadní léčby pacienta, stejně jako na základě výchozího testování genotypové a fenotypové virové rezistence.

Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a výchozí charakteristiky byly u skupin léčených raltegravirem 400 mg dvakrát denně a skupiny léčené placebem srovnatelné. Medián pacienty dříve užívaných antiretrovirotik byl 12 po medián 10 let. Při OBT byl medián použitých antiretrovirotik (ART) 4.

#### *Výsledky analýz po 48 a 96 týdnech*

Trvalé výsledky (48. a 96. týden) u pacientů léčených doporučenou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denně ze sloučených studií BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2**  
**Výsledky účinnosti ve 48. a 96. týdnu**

Sloučené studie BENCHMRK 1 a 2	48 týdnů		96 týdnů	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Procento HIV-RNA &lt; 400 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopií/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Skóre citlivosti (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 a více	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Procento HIV-RNA &lt; 50 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopií/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Skóre citlivosti (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 a více	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
<b>Průměrná hodnota změny počtu CD4 (95% CI), buněk/mm<sup>3</sup></b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopií/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Skóre citlivosti (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 a více	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Pacienti, kteří léčbu nedokončili se počítají jako neúspěch: pacienti, kteří předčasně léčbu ukončí, se dále počítají jako neúspěch. Hlásí se procento pacientů s odpovědí a odpovídajícím 95% intervalem spolehlivosti (CI).

<sup>‡</sup> Pro analýzu pomocí prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 400 a 50 kopií/ml. Pro průměrnou hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

<sup>§</sup> Skóre genotypové citlivosti (GSS, Genotypic Sensitivity Score) bylo definováno jako celkový počet perorálních antivirotik v optimalizované základní léčbě (OBT), vůči nimž izolát viru z pacienta na základě testu genotypové rezistence vykázal genotypovou citlivost. Použití enfuvirtidu v OBT u pacientů enfuvirtidem dosud neléčených bylo počítáno jako jedno aktivní léčivo v OBT. Podobně bylo použito darunaviru v OBT u pacientů darunavirem dosud neléčených počítáno jako jedno aktivní léčivo v OBT.

Raltegravir dosáhl virologických odpovědí (za použití přístupu „nedokončil = selhání“) HIV RNA < 50 kopií/ml u 61,7 % pacientů v 16. týdnu, u 62,1 % ve 48. týdnu a u 57,0 % v 96. týdnu. U některých pacientů se mezi 16. a 96. týdnem vyskytlo opakované zvýšení počtu virů. Faktory související se selháním zahrnují vysokou výchozí virovou nálož a OBT, která nezahrnovala alespoň jednu silně účinnou léčivou látku.

#### *Převedení na raltegravir (400 mg dvakrát denně)*

Studie SWITCHMRK 1 a 2 (Protokoly 032 a 033) hodnotily pacienty infikované HIV, kterým byla podávána supresivní (screening HIV RNA < 50 kopií/ml; stabilní režim > 3 měsíce) léčba lopinavirem 200 mg (+) ritonavirem 50 mg 2 tablety dvakrát denně plus alespoň 2 nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, a kteří byli randomizováni v poměru 1:1 do pokračovací léčby lopinavirem (+) ritonavirem, 2 tablety dvakrát denně (n = 174 u studie SWITCHMRK 1 a n = 178 u studie SWITCHMRK 2) nebo léčby, kde byl lopinavir (+) ritonavir nahrazen raltegravirem 400 mg dvakrát denně (n = 174 u studie SWITCHMRK 1 a n = 176 u studie SWITCHMRK 2). Pacienti s předchozím virologickým selháním v anamnéze nebyli vyloučeni a počet předchozích antiretrovirových terapií nebyl omezen.

Tyto studie byly ukončeny po primární analýze účinnosti ve 24. týdnu, protože nebyla prokázána non–inferiorita raltegraviru v porovnání s kombinací lopinavir (+) ritonavir. V obou studiích byla ve 24. týdnu suprese HIV RNA na méně než 50 kopií/ml udržena u 84,4 % pacientů ve skupině léčené raltegravirem v porovnání s 90,6 % pacientů ve skupině léčené kombinací lopinavir (+) ritonavir, (pacienti, kteří léčbu nedokončili byli považováni za pacienty, u nichž léčba selhala). Ohledně potřeby podávat raltegravir s dalšími dvěma aktivními léčivými viz bod 4.4.

#### *Dosud neléčení dospělí pacienti (400 mg dvakrát denně)*

Studie STARTMRK (multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivním komparátorem kontrovaná studie) hodnotila bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denně v porovnání s efavirenzem 600 mg před spaním, v kombinaci s emtricitabinem (+) tenofovir-disprox-il-fumarátem, při léčbě dosud neléčených pacientů infikovaných HIV s HIV RNA > 5 000 kopií/ml. Randomizace byla stratifikována screeningem hladiny HIV RNA ( $\leq 50\,000$  kopií/ml; a > 50 000 kopií/ml) a infekcí virem hepatitidy B nebo C (pozitivní nebo negativní).

Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a výchozí charakteristiky byly u skupiny léčené raltegravirem 400 mg dvakrát denně a u skupiny léčené efavirenzem 600 mg před spaním srovnatelné.

#### *Výsledky analýz po 48 a 240 týdnech*

S ohledem na primární kritérium hodnocení účinnosti, byl podíl pacientů, kteří ve 48. týdnu dosáhli HIV RNA < 50 kopií/ml, 241/280 (86,1 %) ve skupině léčené raltegravirem a 230/281 (81,9 %) ve skupině léčené efavirenzem. Rozdíl mezi léčbami (raltegravir – efavirenz) byl 4,2 % s 95% intervalem spolehlivosti (–1,9; 10,3), což vede k závěru, že raltegravir není horší než efavirenz (p-hodnota pro non–inferioritu < 0,001). Ve 240. týdnu byl rozdíl mezi léčbami (raltegravir – efavirenz) 9,5 % s 95% intervalem spolehlivosti (1,7; 17,3). Výsledky léčby po 48 a 240 týdnech u pacientů léčených doporučenou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denně ze studie STARTMRK jsou uvedeny v tabulce 3.

**Tabulka 3**  
**Výsledky účinnosti ve 48. a 240. Týdnu**

Studie STARTMRK	48 týdnů		240 týdnů	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)
<b>Procento HIV-RNA &lt; 50 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Výchozí charakteristika <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopií/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 a	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>				
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtyp viru Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtyp viru non-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>Průměrná hodnota změny počtu buněk CD4 (95% CI), buněk/mm<sup>3</sup></b>				
Všichni pacienti <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Výchozí charakteristika <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopií/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtyp viru Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Podtyp viru non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

<sup>†</sup> Pacient, který studii nedokončil je počítán jako neúspěch: pacienti, kteří účast předčasně ukončili, jsou dále započtení jako neúspěch. Je hlášeno procento pacientů s odpovědí a souvisejícím 95% intervalem spolehlivosti (CI).

<sup>‡</sup> Pro analýzu podle prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 50 a 400 kopií/ml. Pro průměrnou hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

Poznámky: analýza je založena na všech dostupných údajích.

Raltegravir a efavirenz byly podávány s emtricitabinem (+) tenofovir-disoproxil-fumarátem.

*Dosud neléčení dospělí pacienti (1 200 mg [2 x 600 mg] jednou denně)*

Studie ONCEMRK (multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, aktivně kontrolovaná studie, protokol 292) hodnotila bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu raltegraviru 1 200 mg jednou denně + emtricitabinu (+) tenofovir-disoproxil-fumarátu vs. raltegraviru 400 mg dvakrát denně v kombinaci s emtricitabinem (+) tenofovir-disoproxil-fumarátem, u dosud neléčených pacientů infikovaných HIV s HIV RNA > 1 000 kopií/ml. Randomizace byla stratifikována screeningovou hladinou HIV RNA (≤ 100 000 kopií/ml a > 100 000 kopií/ml) a stavem hepatitidy B nebo C (pozitivní nebo negativní).

Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a základní charakteristiky byly srovnatelné mezi skupinou, která dostávala raltegravir 1 200 mg jednou denně a skupinou, která dostávala raltegravir 400 mg dvakrát denně.

#### Výsledky analýz po 48 a 96 týdnech

S ohledem na primární cílový ukazatel účinnosti byl podíl pacientů dosáhnuvších HIV RNA < 40 kopií/ml ve 48. týdnu 472/531 (88,9 %) ve skupině užívající raltegravir 1 200 mg jednou denně a 235/266 (88,3 %) ve skupině užívající raltegravir 400 mg dvakrát denně. Rozdíl v léčbě (raltegravir 1 200 mg jednou denně - raltegravir 400 mg dvakrát denně) byl 0,5 % s přidruženým 95% CI (-4,2; 5,2) a prokázalo se, že raltegravir 1 200 mg jednou denně není méně účinná než raltegravir 400 mg dvakrát denně.

V 96. týdnu byl podíl pacientů, kteří dosáhli HIV RNA < 40 kopií/ml, 433/531 (81,5 %) ve skupině léčené raltegravirem v dávce 1 200 mg jednou denně a 213/266 (80,1 %) ve skupině léčené raltegravirem v dávce 400 mg dvakrát denně. Rozdíl mezi léčebnými skupinami (raltegravir 1 200 mg jednou denně - raltegravir 400 mg dvakrát denně) byl 1,5 % při souvisejícím 95% intervalu spolehlivosti (-4,4; 7,3). V tabulce 4 jsou uvedeny výsledky studie ONCEMRK ve 48. a 96. týdnu.

**Tabulka 4**  
**Výsledky účinnosti ve 48. a 96. týdnu**

Studie ONCEMRK	48 týdnů		96 týdnů	
	Raltegravir 600 mg (1 200 mg jednou denně) (N = 531)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1 200 mg jednou denně) (N = 531)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 266)
<b>Procento HIV-RNA &lt; 40 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <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)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	86,7 (80,0; 91,8)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
≤ 100 000 kopií/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)
Počty CD4 ≤ 200 buněk/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 buněk/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)
Podtyp viru - klad B	94,6 (91,4; 96,8)	93,7 (89,0; 96,8)	90,0 (86,0; 93,2)	88,9 (83,0; 93,3)
Jiný než klad 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>Průměrná změna buněk CD4 (95 % CI), buněk/mm<sup>3</sup></b>				
Všichni pacienti <sup>‡</sup>	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)

≤ 100 000 kopií/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
Počty CD4 ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	235 (216; 255)	238 (214; 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)
Podtyp viru - klad B	232 (209; 254)	240 (213; 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
Jiný než klad B	233 (205; 261)	226 (191; 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)

<sup>†</sup> Pacient, který studii nedokončil je počítán jako selhání imputace: pacienti, kteří účast ukončili předčasně, jsou dále započtení jako selhání. Je hlášeno procento pacientů s odpovědí a související 95% interval spolehlivosti (CI).

<sup>‡</sup> Pro analýzu podle prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 40 kopií/ml. Pro průměrnou hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

Raltegravir 1 200 mg QD a raltegravir 400 mg dvakrát denně byl podáván s emtricitabinem (+) tenofovir-disoproxil-fumarátem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Jak se ukázalo u zdravých dobrovolníků užívajících jednorázové perorální dávky raltegraviru nalačno, raltegravir se rychle absorbuje s  $t_{max}$  přibližně 3 hodiny po podání dávky. AUC a  $C_{max}$  raltegraviru se zvyšuje úměrně dávce v rozmezí dávek 100 mg až 1 600 mg.  $C_{12\text{ hod}}$  raltegraviru se zvyšuje úměrně dávce v rozmezí dávek 100 mg až 800 mg a zvyšuje nepatrně méně než je úměrné dávce v rozmezí dávek 100 mg až 1 600 mg.

Při podávání dvakrát denně se farmakokinetického ustáleného stavu dosáhne rychle, během přibližně prvních 2 dnů podávání. Dochází jen k malé až nulové kumulaci v AUC a  $C_{max}$  a je prokázána mírná kumulace v  $C_{12\text{ hod}}$ . Absolutní biologická dostupnost raltegraviru nebyla stanovena.

Raltegravir 1 200 mg jednou denně se také rychle absorbuje nalačno s mediánem  $T_{max} \sim 1,5$  až 2 hodiny a vytváří ostřejší absorpční vrchol s tendencí k vyšší  $C_{max}$  ve srovnání s raltegravirem dvakrát denně (1 x 400mg tableta dvakrát denně). Kromě toho má forma raltegraviru 600 mg v režimu dávkování 1 200 mg (2 x 600 mg) jednou denně v porovnání s přípravkem raltegravir 400 mg vyšší relativní biologickou dostupnost (o 21 až 66 %). Po absorpci vykazují obě formy raltegraviru podobnou systémovou farmakokinetiku. U pacientů po podání dávky 1 200 mg raltegraviru jednou denně byl ustálený stav AUC<sub>0-24</sub> 53,7 h.µM,  $C_{24}$  75,6 nM a medián  $T_{max}$  1,50 h.

Raltegravir 400 mg dvakrát denně může být podáván s jídlem nebo bez jídla. Raltegravir byl podáván bez ohledu na jídlo v pivotních studiích bezpečnosti a účinnosti u HIV-infikovaných pacientů. Opakované podávání raltegraviru následně po středně tučném jídle nevedlo ke klinicky významné změně AUC raltegraviru, se zvýšením o 13 % oproti podávání nalačno. Hodnota  $C_{12\text{ hod}}$  raltegraviru byla o 66 % vyšší a hodnota  $C_{max}$  byla o 5 % vyšší následně po středně tučném jídle ve srovnání s podáním nalačno. Podávání raltegraviru následně po vysoce tučném jídle zvýšilo hodnotu AUC a  $C_{max}$  přibližně 2násobně a hodnotu  $C_{12\text{ hod}}$  4,1násobně. Podávání raltegraviru následně po nízkotučném jídle snížilo AUC o 46 % a  $C_{max}$  o 52 %; hodnota  $C_{12\text{ hod}}$  byla v podstatě nezměněna. Zdá se, že jídlo zvyšuje farmakokinetickou variabilitu oproti podávání nalačno.

Raltegravir 600 mg tablety (2 x 600 mg jednou denně) lze podávat s jídlem nebo bez jídla. Studie vlivu potravin na jednorázovou dávku ukázala, že na dávku 1 200 mg jednou denně měly potraviny podobné nebo menší účinky, když byla studována jídla s vysokým obsahem tuku a nízkotučná jídla, v porovnání s 400 mg dvakrát denně. Podávání nízkotučného jídla s raltegravirem 1 200 mg jednou denně vedlo ke 42% snížení AUC<sub>0-poslední</sub>, 52% snížení  $C_{max}$  a 16% snížení  $C_{24\text{ hod}}$ . Podávání jídla s vysokým obsahem tuku vedlo k 1,9% zvýšení AUC<sub>0-poslední</sub>, 28% snížení  $C_{max}$  a 12% snížení  $C_{24\text{ hod}}$ .



Ve farmakokinetice raltegraviru byla celkově pozorována značná variabilita. Pro zjištěnou  $C_{12 \text{ hod}}$  ve studiích BENCHMRK 1 a 2 byl variační koeficient (CV, coefficient of variation) pro interindividuální variabilitu = 212 % a CV pro intraindividuální variabilitu = 122 %. Příčiny variability mohou zahrnovat rozdíly v současném podávání s jídlem a současně užívané léky.

### Distribuce

Raltegravir se v rozsahu koncentrací od 2 do 10  $\mu\text{M}$  váže na bílkoviny lidské plazmy přibližně z 83 %. Raltegravir snadno přecházel placentou u potkanů, ale nepenetroval ve znatelné míře do mozku.

Ve dvou studiích u pacientů infikovaných HIV-1, kterým se podával raltegravir v dávce 400 mg dvakrát denně, byl raltegravir okamžitě detekován v cerebrospinální tekutině. V první studii (n = 18) byl medián koncentrace v cerebrospinální tekutině 5,8 % (rozmezí 1 až 53,5 %) odpovídající plazmatické koncentrace. Ve druhé studii (n = 16) byl medián koncentrací v cerebrospinální tekutině 3 % (rozmezí 1 až 61 %) odpovídající plazmatické koncentrace. Tyto mediánové podíly jsou přibližně 3krát až 6krát nižší než volná frakce raltegraviru v plazmě.

### Biotransformace a vylučování

Zdánlivý terminální poločas raltegraviru je přibližně 9 hodin, s kratší  $\alpha$ -fází poločasu (~1 hodina), která je odpovědná za větší část AUC. Po perorálním podání radioaktivně značeného raltegraviru se přibližně 51 % dávky vyloučilo stolicí a 32 % močí. Ve stolici byl přítomen pouze raltegravir, který je většinou zřejmě derivován z hydrolýzy glukuronidu raltegraviru vylučovaného žlučí, jak bylo pozorováno u druhů použitých v preklinických studiích. V moči byly zjištěny dvě složky, jmenovitě raltegravir a glukuronid raltegraviru, odpovídající přibližně 9 %, resp. 23 % dávky. Většina cirkulujícího množství byl raltegravir, který představoval přibližně 70 % celkové radioaktivity; zbývající radioaktivita v plazmě představovala glukuronid raltegraviru. Studie s chemickými inhibitory selektivními vůči izoformám a s UDP-glukuronosyltransferázami (UGT) exprimovanými z cDNA ukazují, že UGT1A1 je hlavním enzymem odpovědným za tvorbu glukuronidu raltegraviru. Údaje tedy ukazují, že hlavním mechanismem vylučování raltegraviru u člověka je glukuronidace zprostředkovaná UGT1A1.

#### *Polymorfismus UGT1A1*

Při srovnání 30 jedinců s genotypem \*28/\*28 s 27 jedinci s genotypem divokého typu byl poměr geometrického průměru (90% CI) AUC 1,41 (0,96; 2,09) a poměr geometrického průměru  $C_{12 \text{ hod}}$  1,91 (1,43; 2,55). U jedinců se sníženou aktivitou UGT1A1, která je důsledkem genetického polymorfismu, se nepovažuje za nutné upravit dávku.

### Zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Na základě studie porovnávající lékové formy u zdravých dospělých dobrovolníků mají v porovnání se 400mg tabletami žvýkácí tablety a granule pro perorální suspenzi po perorálním podání vyšší biologickou dostupnost. V této studii vedlo podání žvýkácí tablety s vysoce tučným jídlem k průměrně 6% poklesu AUC, 62% poklesu  $C_{\text{max}}$  a 188% vzestupu  $C_{12 \text{ hod}}$  v porovnání s podáním nalačno. Podání žvýkácí tablety s vysoce tučným jídlem nemá na farmakokinetiku raltegraviru vliv v klinicky významné míře a žvýkácí tabletu lze podávat bez ohledu na jídlo. Vliv potravy na lékovou formu granule pro perorální suspenzi nebyl hodnocen.

Tabulka 5 uvádí farmakokinetické parametry 400mg tablety, žvýkácí tablety a granule pro perorální suspenzi podle tělesné hmotnosti.

**Tabulka 5**

**Farmakokinetické parametry raltegraviru ve studii IMPAACT P1066 po podání dávek uvedených v bodě 4.2 (kromě novorozenců)**

Tělesná hmotnost	Léková forma	Dávka	N*	Geometrická průměrná hodnota (%CV <sup>†</sup> ) AUC <sub>0-12hod</sub> (μM•hr)	Geometrická průměrná hodnota (%CV <sup>†</sup> ) C <sub>12hod</sub> (nM)
≥ 25 kg	Potahovaná tableta	400 mg dvakrát denně	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Žvýkáci tableta	Dávkování založené na tělesné hmotnosti, viz dávkovací tabulky pro žvýkáci tabletu	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 až méně než 25 kg	Žvýkáci tableta	Dávkování založené na tělesné hmotnosti, viz dávkovací tabulky pro žvýkáci tabletu	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 až méně než 20 kg	Perorální suspenze	Dávkování založené na tělesné hmotnosti, viz dávkovací tabulky pro granule pro perorální suspenzi	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\* Počet pacientů s výsledky intenzivního farmakokinetického hodnocení na konečně doporučené dávce.  
<sup>†</sup> Geometrický variační koeficient.

#### *Starší osoby*

Nebyl zjištěn žádný klinicky významný vliv věku na farmakokinetiku raltegraviru ve věkovém rozmezí stanoveném u raltegraviru 400 mg dvakrát denně. Neexistoval žádný klinicky významný vliv věku na farmakokinetiku raltegraviru ve věkovém rozmezí uvedeném ve studii ONCEMRK s raltegravirem 1 200 mg (2 x 600 mg) jednou denně.

#### *Pohlaví, rasa a tělesná hmotnost*

U raltegraviru 400 mg dvakrát denně nebyly u dospělých pacientů zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví, rase nebo tělesné hmotnosti a nebyl zjištěn žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku raltegraviru. Populační PK analýza také ukázala, že u raltegraviru 1 200 mg (2 x 600 mg) jedenkrát denně, nejsou dopady pohlaví, rasy, etnika a tělesné hmotnosti klinicky významné.

#### *Porucha funkce ledvin*

Renální vylučování nezměněného léčivého přípravku je méně důležitou cestou eliminace. U dospělých nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice mezi pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a zdravými jedinci (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku u 400 mg dvakrát denně). Protože není znám rozsah, v jakém může být raltegravir dialyzován, je třeba se vyhnout jeho podávání před dialýzou. U raltegraviru 1 200 mg jednou denně nebyla provedena žádná studie s poruchou funkce ledvin, nicméně na základě výsledků se 400mg tabletami dvakrát denně se nepředpokládá žádný klinicky významný účinek.

### *Porucha funkce jater*

Raltegravir je eliminován především glukuronidací v játrech. U dospělých nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice mezi pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými jedinci. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku raltegraviru nebyl hodnocen (viz body 4.2 a 4.4 souhrnu údajů o přípravku u 400 mg dvakrát denně). Studie s poruchou funkce jater nebyla provedena s raltegravirem 1 200 mg jednou denně, nicméně na základě výsledků se 400mg tabletami dvakrát denně se u lehké a středně těžké poruchy funkce jater neočekává žádný klinicky významný účinek

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické toxikologické studie, včetně konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaném podání, genotoxicity, vývojové toxicity a juvenilní toxicity, byly s raltegravirem provedeny na myších, potkanech, psech a králících. Účinky při úrovni expozice, která dostatečně převyšuje úroveň klinické expozice, neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka.

#### Mutagenita

V testech mikrobiální mutagenyze *in vitro* (Amesův test), v alkalických elučních testech k detekci rozštěpení DNA *in vitro* a ve studiích chromozomální aberace *in vivo* nebyly pozorovány žádné důkazy mutagenity nebo genotoxicity.

#### Kancerogenita

Studie kancerogenity raltegraviru na myších neprokázala žádný kancerogenní potenciál. Při nejvyšších dávkách, 400 mg/kg/den u samic a 250 mg/kg/den u samců, byla systémová expozice podobná systémové expozici při klinické dávce 400 mg dvakrát denně. U potkanů byly při dávkách 300 a 600 mg/kg/den u samic a 300 mg/kg/den u samců zjištěny tumory (skvamocelulární karcinom) nosu/nosohltanu. Tato neoplazie mohla být důsledkem lokální depozice a/nebo aspirace léčiva na sliznici nosu/nosohltanu při podávání perorální sondou a následného chronického podráždění a zánětu; je pravděpodobné, že má s ohledem na zamýšlené klinické použití omezenou relevanci. Při dávce bez pozorovatelných nežádoucích účinků (NOAEL, No Observable Adverse Effect Level) byla systémová expozice podobná systémové expozici při klinické dávce 1 200 mg jednou denně. Standardní studie genotoxicity hodnotící mutagenitu a klastogenitu byly negativní.

#### Vývojová toxicita

Raltegravir nebyl ve studiích vývojové toxicity provedených na potkanech a králících teratogenní. Mírné zvýšení výskytu nadpočetných žeber, změna normálního vývojového procesu, bylo pozorováno u mláďat potkaních samic vystavených expozici raltegraviru v přibližně 4,4násobku expozice doporučené dávky u člověka (RHD) na základě  $AUC_{0-24 \text{ hod.}}$ . Při 3,4násobku expozice RHD u člověka nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj. U králíků nebyla podobná zjištění zaznamenána.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety

- Mikrokrystalická celulóza
- Hypromelóza 2910
- Magnesium–stearát
- Sodná sůl kroskarmelózy

Potahovaná vrstva

- Monohydrát laktózy
- Hypromelóza 2910
- Oxid titaničitý
- Triacetin
- Žlutý oxid železitý
- Černý oxid železitý

Tableta může také obsahovat stopové množství karnaubského vosku.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce s vysoušedlem, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z vysokodenzního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, zapečetěná, se silikagelovým vysoušedlem.

K dispozici jsou dvě velikosti balení: 1 lahvička s 60 tabletami a vícečetné balení (multipack) obsahující 180 tablet (3 lahvičky po 60 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. prosince 2007

Datum posledního prodloužení: 14. května 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 25 mg žvýkácí tablety  
ISENTRESS 100 mg žvýkácí tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žvýkácí tableta obsahuje raltegravirum 25 mg (jako raltegravirum kalicum).  
Jedna žvýkácí tableta obsahuje raltegravirum 100 mg (jako raltegravirum kalicum).

### Pomocné látky se známým účinkem 25 mg

Jedna žvýkácí tableta obsahuje až: 0,54 mg fruktózy, 0,47 mg aspartamu (E 951), 3,5 mg sacharózy a 1,5 mg sorbitolu (E 420).

### Pomocné látky se známým účinkem 100 mg

Jedna žvýkácí tableta obsahuje až: 1,07 mg fruktózy, 0,93 mg aspartamu (E 951), 7 mg sacharózy a 2,9 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkácí tableta.

### Žvýkácí tableta 25 mg

Světle žlutá žvýkácí tableta kulatého tvaru s logem firmy MSD na jedné straně a označením „473“ na straně druhé.

### Žvýkácí tableta 100 mg

Světle oranžová žvýkácí tableta oválného tvaru, s dělicí rýhou na obou stranách, s logem firmy MSD a označením „477“ na jedné straně a bez označení na straně druhé.  
Tabletu lze dělit na stejné 50mg dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ISENTRESS je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě infekce virem lidské imunodeficiencie (HIV-1) (viz body 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

#### Dávkování

Přípravek ISENTRESS je nutno používat v kombinaci s jinými účinnými antiretrovirovými terapiemi (ART, anti-retroviral therapies) (viz body 4.4 a 5.1).

V případě žvýkácích tablet je maximální dávka 300 mg dvakrát denně. Jelikož lékové formy mají různé farmakokinetické profily, ani žvýkácí tablety, ani granule pro perorální suspenzi se nesmí nahrazovat 400mg nebo 600mg tabletou (viz bod 5.2). Žvýkácí tablety a granule pro perorální suspenzi nebyly hodnoceny u dospívajících (12 až 18 let věku) a dospělých infikovaných HIV.

### Pediatrická populace

Děti s tělesnou hmotností nejméně 11 kg: dávka žvýkacích tablet na základě tělesné hmotnosti do maximální dávky 300 mg, dvakrát denně, jak je uvedeno v tabulkách 1 a 2. Žvýkací tablety jsou k dispozici o síle 25 mg a 100 mg s možností půlení.

Ohledně omezených údajů, na nichž jsou tato dávkovací doporučení založena, viz bod 5.2.

#### Tabulka 1

**Doporučená dávka\* přípravku ISENTRESS žvýkací tablety u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 25 kg**

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka	Počet žvýkacích tablet
25 až méně než 28	150 mg dvakrát denně	1,5 x 100 mg <sup>†</sup> dvakrát denně
28 až méně než 40	200 mg dvakrát denně	2 x 100 mg dvakrát denně
nejméně 40	300 mg dvakrát denně	3 x 100 mg dvakrát denně

\*Dávková doporučení žvýkacích tablet založená na tělesné hmotnosti vycházejí z dávky přibližně 6 mg/kg/dávka dvakrát denně (viz bod 5.2).  
<sup>†</sup>100mg žvýkací tabletu lze dělit na stejné 50 mg dávky. Nicméně je nutno se vyhnout dělení tablet kdykoli je to možné.

Pokud je dítě staré nejméně 4 týdny a jeho tělesná hmotnost je nejméně 3 kg až méně než 25 kg: dávkování je založeno na tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce 2.

U pacientů s tělesnou hmotností mezi 11 a 20 kg lze použít buď žvýkací tablety nebo perorální suspenzi, jak je uvedeno v tabulce 2. Pacienti mohou zůstat u perorální suspenze dokud jejich hmotnost bude pod 20 kg. Příslušné dávkování naleznete v tabulce 2 (viz bod 5.1).

#### Tabulka 2

**Doporučená dávka\* přípravku ISENTRESS granule pro perorální suspenzi a žvýkací tablety u pediatrických pacientů ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností 3 až 25 kg**

Tělesná hmotnost (kg)	Podávaný objem (dávka) suspenze	Počet žvýkacích tablet
3 až méně než 4	2,5 ml (25 mg) dvakrát denně	
4 až méně než 6	3 ml (30 mg) dvakrát denně	
6 až méně než 8	4 ml (40 mg) dvakrát denně	
8 až méně než 11	6 ml (60 mg) dvakrát denně	
11 až méně než 14 <sup>†</sup>	8 ml (80 mg) dvakrát denně	3 x 25 mg dvakrát denně
14 až méně než 20 <sup>†</sup>	10 ml (100 mg) dvakrát denně	1 x 100 mg dvakrát denně
20 až méně než 25		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> dvakrát denně

\*Na tělesné hmotnosti založené dávkovací doporučení pro žvýkací tabletu a perorální suspenzi v 10 ml vody vychází z dávky přibližně 6 mg/kg/dávka dvakrát denně (viz bod 5.2).  
<sup>†</sup>Při tělesné hmotnosti mezi 11 a 20 kg lze použít kteroukoli z formulací.  
Poznámka: žvýkací tablety jsou k dispozici jako 25mg a 100mg tablety.  
<sup>‡</sup>100mg žvýkací tabletu lze dělit na stejné 50mg dávky.  
Pokud je to možné, je třeba se vyvarovat dělení tablet.

Pro předčasně narozené novorozence nejsou dostupná žádná data. Užívání přípravku ISENTRESS u předčasně narozených novorozenců není doporučeno.

Pacienty je nutno poučit, aby docházeli na sjednaná vyšetření, protože dávkování přípravku ISENTRESS se musí s růstem dítěte upravovat.

Další dostupné lékové formy a síly

Přípravek ISENTRESS je také dostupný ve 400mg tabletě a jako granule pro perorální suspenzi. Další informace o dávkování 400mg tablet a granulí pro perorální suspenzi naleznete v souhrnech údajů o přípravku těchto lékových forem. Bezpečnost a účinnost raltegraviru nebyly u předčasně narozených (< 37 týdnů gestace) a u novorozenců s nízkou porodní hmotností (< 2 000 g) stanoveny. Pro tuto skupinu nejsou dostupná žádná data a nelze stanovit doporučené dávkování.

Přípravek ISENTRESS je rovněž dostupný pro dospělé a pediatrické pacienty (tělesná hmotnost nejméně 40 kg), jako 600mg tablety k podávání dávky 1 200 mg jednou denně (dvě 600mg tablety) u dosud neléčených pacientů nebo pacientů, kteří jsou virologicky suprimováni úvodním režimem 400 mg dvakrát denně. Další informace o dávkování 600mg tablet jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku.

*Starší osoby*

O používání raltegraviru u starších osob jsou k dispozici omezené informace (viz bod 5.2). Proto se u této populace pacientů musí přípravek ISENTRESS používat opatrně.

*Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

*Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná. Bezpečnost a účinnost raltegraviru nebyly u pacientů se závažnými základními poruchami jater stanoveny. Přípravek ISENTRESS se tudíž u pacientů s těžkou poruchou funkce jater musí používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek ISENTRESS žvýkáci tablety lze podávat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Obecné

Pacienty je třeba upozornit na to, že současná antiretrovirová terapie neléčí infekci HIV a nezabraňuje přenosu HIV na jiné osoby krví.

Raltegravir má relativně nízkou genetickou bariéru vůči rezistenci. Proto, pokud je to možné, musí se raltegravir podávat spolu se dvěma dalšími aktivními antiretrovirovými, aby se minimalizoval potenciál virologického selhání a vzniku rezistence (viz bod 5.1).

Při léčbě dosud neléčených pacientů jsou údaje z klinických studií o použití raltegraviru omezeny na použití v kombinaci se dvěma nukleotidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) (emtricitabinem a tenofovir–disoproxil–fumarátem).

Deprese

Byly hlášeny deprese, včetně sebevražedných myšlenek a chování, zejména u pacientů s preexistujícími depresemi nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze. U pacientů s preexistujícími depresemi nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze je potřebná opatrnost.



## Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost raltegraviru u pacientů se závažnými základními poruchami jater nebyly stanoveny. Raltegravir se musí tudíž u pacientů s těžkou poruchou funkce jater používat opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s dysfunkcí jater v anamnéze, včetně chronické hepatitidy, mají během kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt abnormalit jaterních funkcí, a musí být monitorováni podle standardního postupu. Pokud se u takových pacientů prokáže zhoršení jaterního onemocnění, musí se zvážit ukončení nebo přerušení léčby.

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií je zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

## Osteonekróza

Přestože je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi, vyšší body mass index), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

## Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) může vzniknout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků. Typicky byly takové reakce pozorovány během prvních týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantními příklady jsou cytomegalovirová retinitida, celková a/nebo lokální mykobakteriální infekce a pneumonie, kterou způsobuje *Pneumocystis jiroveci* (dříve známý jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli příznaky zánětu musí být zhodnoceny a v případě nutnosti musí být zahájena léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

## Antacida

Současné podávání raltegraviru s aluminiovými a magnesiiovými antacidy vedlo ke snížení hladin raltegraviru v plazmě. Současné podávání raltegraviru s aluminiovými a/nebo magnesiiovými antacidy se nedoporučuje (viz bod 4.5).

## Rifampicin

Při podávání raltegraviru spolu se silnými induktory uridindifosfátglukuronosyltransferázy (UGT) 1A1 (např. rifampicinu) je nutno postupovat opatrně. Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vliv na účinnost raltegraviru není znám. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nutné, může se u dospělých zvážit zdvojnásobení dávky raltegraviru. Ohledně současného podávání raltegraviru s rifampicinem pacientům mladším 18 let nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.5).

## Myopatie a rhabdomyolýza

Byly hlášeny myopatie a rhabdomyolýza. Podávejte s opatrností pacientům, kteří již v minulosti prodělali myopatii nebo rhabdomyolýzu nebo mají jakékoli predispozice včetně užívání jiných léčivých přípravků spojených s těmito stavy (viz bod 4.8).

## Těžké kožní a hypersenzitivní reakce

Těžké, potenciálně život ohrožující a fatální kožní reakce byly hlášeny u pacientů užívajících raltegravir, ve většině případů současně s jinými léčivými přípravky, s nimiž jsou takové reakce spojovány. Tyto reakce zahrnují případy Stevens–Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Rovněž byly hlášeny hypersenzitivní reakce, jež se vyznačovaly vyrážkou, konstitučními nálezy a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně selhání jater. Pokud se rozvinou známky nebo příznaky těžkých kožních reakcí nebo hypersenzitivních reakcí (včetně, mimo jiné, těžké vyrážky nebo vyrážky doprovázené horečkou, celkovou malátností, únavou, bolestmi svalů nebo kloubů, puchýři, orálními lézemi, konjunktivitidou, otokem obličeje, hepatitidou, eozinofilií, angioedémem), raltegravir a další podezřelé látky ihned vysaďte. Je nutno sledovat klinický stav, včetně jaterních aminotransferáz, a zahájit příslušnou léčbu. Prodlení při vysazování raltegraviru nebo jiných podezřelých látek po nástupu těžké vyrážky může vést k život ohrožující reakci.

## Vyrážka

U již dříve léčených pacientů, kterým byl podáván raltegravir spolu s darunavirem, se častěji vyskytla vyrážka ve srovnání s pacienty léčenými raltegravirem bez darunaviru nebo léčených darunavirem bez raltegraviru (viz bod 4.8).

## Žvýkáci tableta 25 mg

### Fruktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje až 0,54 mg fruktózy v jedné tabletě. Fruktóza může poškodit zuby.

### Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje až 1,5 mg sorbitolu (E 420) v jedné tabletě. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

### Aspartam

Tento léčivý přípravek obsahuje zdroj fenylalaninu aspartam (E 951). Každá 25mg tableta obsahuje až 0,47 mg aspartamu, což odpovídá až 0,05 mg fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### Sacharóza

Tento léčivý přípravek obsahuje až 3,5 mg sacharózy v každé 25mg žvýkáci tabletě. Může poškodit zuby.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

## Žvýkáci tableta 100 mg

### Fruktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje až 1,07 mg fruktózy v jedné tabletě. Fruktóza může poškodit zuby.

### Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje až 2,9 mg sorbitolu (E 420) v jedné tabletě. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

### Aspartam

Tento léčivý přípravek obsahuje zdroj fenylalaninu aspartam (E 951). Každá 100mg tableta obsahuje až 0,93 mg aspartamu, což odpovídá až 0,10 mg fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### Sacharóza

Tento léčivý přípravek obsahuje až 7 mg sacharózy v každé 100mg žvýkací tabletě. Může poškodit zuby.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie *in vitro* ukazují, že raltegravir není substrátem enzymů cytochromu P450 (CYP), neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A, neinhibuje UDP glukoronosyltransferázy (UGT) 1A1 a 2B7, neindukuje CYP3A4 a neinhibuje transport zprostředkovaný P–glykoproteinem. Na základě těchto údajů se neočekává, že by raltegravir měl vliv na farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů nebo P–glykoproteinu.

Na základě studií *in vitro* a *in vivo* je raltegravir eliminován zejména metabolicky cestou glukuronidace zprostředkovanou UGT1A1.

Ve farmakokinetice raltegraviru byla pozorována značná inter- a intraindividuální variabilita.

### Účinek raltegraviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Ve studiích interakcí neměl raltegravir klinicky významný účinek na farmakokinetiku etravirinu, maraviroku, tenofovir-disoproxil fumarátu, hormonálních kontraceptiv, methadonu, midazolamu nebo bocepreviru.

V některých studiích vedlo současné podávání raltegraviru s darunavirem k mírnému poklesu plazmatických koncentrací darunaviru; mechanismus tohoto účinku není znám. Vliv raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru však, zdá se, není klinicky významný.

### Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku raltegraviru

Jestliže je raltegravir metabolizován primárně pomocí UGT1A1, je třeba opatrnosti, pokud se raltegravir podává současně se silnými induktory UGT1A1 (např. rifampicinem). Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vliv na účinnost raltegraviru není znám. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nutné, může se u dospělých zvážit zdvojnásobení dávky raltegraviru. Ohledně současného podávání raltegraviru s rifampicinem pacientům mladším 18 let nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.4). Vliv jiných silných induktorů enzymů metabolizujících léčiva, jako je fenytoin a fenobarbital, na UGT1A1 není znám. Méně účinné induktory (např. efavirenz,

nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoidy, třezalka tečkovaná, pioglitazon) se s doporučenou dávkou raltegraviru používat mohou.

Současné podávání raltegraviru s léčivými přípravky známými jako potentní inhibitory UGT1A1 (např. atazanavir) může zvyšovat plazmatické hladiny raltegraviru. Méně potentní inhibitory UGT1A1 (např. indinavir, sachinavir) mohou plazmatické hladiny raltegraviru zvyšovat také, nicméně v porovnání s atazanavirem menší měrou. Kromě toho může plazmatické hladiny raltegraviru zvyšovat tenofovir-disoproxil fumarát, mechanismus tohoto účinku však není znám (viz tabulka 3). Z klinických hodnocení vyplývá, že velká část pacientů v optimalizovaných základních režimech užívala atazanavir a/nebo tenofovir-disoproxil fumarát, což jsou látky, které mají za následek zvýšení plazmatických hladin raltegraviru. Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů, kteří užívali atazanavir a/nebo tenofovir-disoproxil fumarát byl celkově podobný bezpečnostnímu profilu pacientů, kteří tato léčiva neužívali. Žádná úprava dávky proto není nutná.

Současné podávání raltegraviru s antacidy, která obsahují divalentní kationty kovů, může snižovat absorpci raltegraviru chelatací, což vede ke snížení plazmatických hladin raltegraviru. Užívání aluminiových a magnesiových antacid během 6 hodin od podání raltegraviru významně snižovalo plazmatické hladiny raltegraviru. Proto se současné podávání raltegraviru s aluminiovými a/nebo magnesiovými antacidy nedoporučuje. Současné podávání raltegraviru s antacidy na bázi uhličitanu vápenatého snižovalo plazmatické hladiny raltegraviru, nicméně tato interakce není považována za klinicky významnou. Proto při současném podávání raltegraviru s antacidy s obsahem uhličitanu vápenatého není nutná žádná úprava dávky.

Současné podávání raltegraviru s dalšími látkami, které zvyšují pH v žaludku (např. omeprazol a famotidin), může zvyšovat míru vstřebávání raltegraviru a vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám raltegraviru (viz tabulka 3). Bezpečnostní profily v podskupině pacientů fáze III klinických hodnocení, kteří užívali inhibitory protonové pumpy nebo antagonisty H<sub>2</sub>, byly srovnatelné s bezpečnostními profily pacientů, kteří tato antacida neužívali. Proto není při užívání inhibitorů protonové pumpy ani antagonistů H<sub>2</sub> úprava dávkování nutná.

Všechny studie interakcí byly provedeny u dospělých.

**Tabulka 3**  
**Údaje o farmakokinetických interakcích u dospělých**

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>ANTIRETROVIROTIKA</b>		
<i>Inhibitory proteázy (PI)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (inhibice UGT1A1)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (indukce UGT1A1)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (indukce UGT1A1)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<b>etravirin</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (indukce UGT1A1)  etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C <sub>12hod</sub> ↑ 17 % etravirin C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Úprava dávky raltegraviru ani etravirinu není nutná.
<i>Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
<b>tenofovir-disoproxil fumarát</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (mechanismus interakce není znám)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24hod</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Úprava dávky raltegraviru nebo tenofovir disoproxil–fumarátu není nutná.
<i>Inhibitory CCR5</i>		
<b>maravirok</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (mechanismus interakce není znám)  maravirok AUC ↓ 14 % maravirok C <sub>12hod</sub> ↓ 10 % maravirok C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Úprava dávky raltegraviru ani maraviroku není nutná.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>HCV ANTIVIROTIKA</b>		
<i>Inhibitory proteázy NS3/4A (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (mechanismus interakce není znám)	Úprava dávky raltegraviru ani bocepreviru není nutná.
<b>ANTIMIKROBIÁLNÍ LÉČIVA</b>		
<i>Antimykobakteriální léčiva</i>		
<b>rifampicin</b> (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (indukce UGT1A1)	Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nezbytné, může se zvážit zdvojnásobení dávky raltegraviru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>SEDATIVA</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Úprava dávky raltegraviru ani midazolamu není nutná.  Tyto výsledky ukazují, že raltegravir není ani induktorem, ani inhibitorem CYP3A4, přičemž se tedy nepředpokládá, že by raltegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4.
<b>ANTACIDA NA BÁZI KATIONTŮ KOVŮ</b>		
<b>antacidum s hydroxidem hlinitým a hořečnatým</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 hodiny před raltegravirem</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 hodiny po raltegraviru</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 hodin před raltegravirem</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 hodin po raltegraviru</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chelatace kovových kationtů)	Antacida obsahující aluminium a magnesium redukují hladiny raltegraviru v plazmě. Současné podávání raltegraviru s aluminiovými a magnesiiovými antacidy se nedoporučuje.
<b>antacidum s uhličitánem vápenatým</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chelatace kovových kationtů)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>Další KATIONTY KOVŮ</b>		
<b>Soli železa</b>	Předpokládá se: raltegravir AUC ↓  (chelatace kovových kationtů)	U současného podávání solí železa se předpokládá snížení plazmatické hladiny raltegraviru; užívání solí železa nejméně 2 hodiny od podání raltegraviru může umožnit omezení tohoto účinku.
<b>H<sub>2</sub> BLOKÁTORY A INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (zvýšená rozpustnost)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<b>famotidin</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (zvýšená rozpustnost)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<b>HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA</b>		
<b>ethinylestradiol</b> <b>norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	ethinylestradiol AUC ↓ 2 % ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Úprava dávky raltegraviru ani hormonálních kontraceptiv (založených na estrogeneru a/nebo progesteronu) není nutná.
<b>OPIOIDNÍ ANALGETIKA</b>		
<b>methadon</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	methadon AUC ↔ methadon C <sub>max</sub> ↔	Úprava dávky raltegraviru ani methadonu není nutná.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje o používání raltegraviru ve formě žvýkacích tablet u těhotných žen. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádnou malformační toxicitu u expozice raltegraviru v dávce 400 mg užívaného dvakrát denně v prvním trimestru). Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300-1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné zvýšené riziko fetoneonatalní toxicity u expozice raltegraviru v dávce 400 mg užívaného dvakrát denně ve druhém a/nebo třetím trimestru.

Raltegravir ve formě žvýkacích tablet má být užíván během těhotenství, pouze pokud očekávaný přínos převáží potenciální riziko pro plod. Doporučení pro dávkování viz bod 4.2.

##### *Antiretrovirový registr těhotných*

K monitorování účinků na matku/plod u pacientek, u kterých došlo k neúmyslnému podání raltegraviru během těhotenství, byl vytvořen antiretrovirový registr těhotných. Lékaři jsou vyzýváni, aby pacientky do tohoto registru hlásili.



Zpravidla je při rozhodování o nasazení antiretrovirotik k léčbě infekce HIV u těhotných žen, a v důsledku toho ke snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence, nutno při posuzování bezpečnosti pro plod vzít v potaz údaje získané na zvířatech a klinické zkušenosti u těhotných žen.

### Kojení

Raltegravir/metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka v takovém množství, že účinky na kojené novorozence/děti jsou pravděpodobné. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování raltegraviru/metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

### Fertilita

U samečů ani samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu při dávkách až 600 mg/kg/den, které vedly k trojnásobné expozici v porovnání s expozicí při doporučeném dávkování u lidí.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

U některých pacientů byla během léčby režimy zahrnujícími podávání raltegraviru hlášena závrať. Závrať může u některých pacientů mít vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

V randomizovaných klinických hodnoceních byl po dobu až 96 týdnů podáván raltegravir v dávce 400 mg dvakrát denně v kombinaci s fixním nebo optimalizovaným základním režimem dosud neléčeným (n=547) a již léčeným (n=462) dospělým. Dalších 531 dosud neléčených dospělých dostávalo po dobu až 96 týdnů raltegravir v dávce 1 200 mg jednou denně s emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem. Viz bod 5.1.

V průběhu léčby byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolesti hlavy, nauzea a bolesti břicha. Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem byly imunitní rekonstituční syndrom a vyrážka. V klinických hodnoceních byl podíl ukončení léčby raltegravirem v důsledku nežádoucích účinků 5 % nebo méně.

Po uvedení raltegraviru na trh v dávce 400 mg dvakrát denně byla jako závažný nežádoucí účinek hlášena rhabdomyolýza s frekvencí méně časté.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které investigátoři považovali za související s raltegravirem (samotným nebo v kombinaci s jinými ART), stejně jako nežádoucí účinky zjištěné v postmarketingovém sledování, jsou uvedeny dále podle třídy orgánových systémů. Četnosti jsou definovány jako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky raltegraviru (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)</b>
Infekce a infestace	Méně časté	genitální herpes, folikulitida, gastroenteritida, herpes simplex, infekce způsobená herpetickými viry, herpes zoster, chřipka, absces mizních uzlin, molluscum contagiosum, nazofaryngitida, infekce horních dýchacích cest
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	kožní papilom
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	anémie, anémie z nedostatku železa, bolestivé lymfatické uzliny, lymfadenopatie, neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	imunitní rekonstituční syndrom, hypersenzitivita na lék, hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	snížená chuť k jídlu
	Méně časté	kachexie, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hyperlipidemie, hyperfagie, zvýšená chuť k jídlu, polydipsie, poruchy distribuce tělesného tuku
Psychiatrické poruchy	Časté	abnormální sny, insomnie, noční můry, abnormální chování, deprese
	Méně časté	duševní porucha, sebevražedný pokus, úzkost, stav zmatenosti, depresivní nálada, závažná deprese, středně závažná insomnie, poruchy nálady, panická ataka, porucha spánku, sebevražedné představy, sebevražedné chování (zejména u pacientů s psychiatrickým onemocněním v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Časté	závrať, bolest hlavy, psychomotorická hyperaktivita
	Méně časté	amnézie, syndrom karpálního tunelu, kognitivní porucha, poruchy pozornosti, posturální závrať, dysgeuzie, hypersomnie, hypestezie, letargie, poruchy paměti, migréna, periferní neuropatie, parestezie, somnolence, tenzní typ bolesti hlavy, tremor, nízká kvalita spánku
Poruchy oka	Méně časté	zhoršené vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
	Méně časté	tinitus
Srdeční poruchy	Méně časté	palpitace, sinusová bradykardie, ventrikulární extrasystoly
Cévní poruchy	Méně časté	návaly horka, hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	dysfonie, epistaxe, nazální kongesce

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky raltegraviru (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)
Gastrointestinální poruchy	Časté  Méně časté	břišní distenze, bolest břicha, průjem, flatulence, nauzea, zvracení, dyspepsie  gastritida, břišní diskomfort, bolest horní poloviny břicha, napětí břicha, anorektální diskomfort, zácpa, sucho v ústech, diskomfort v epigastriu, erozivní duodenitida, říhání, refluxní choroba jícnu, gingivitida, glositida, odynofagie, akutní pankreatitida, peptický vřed, rektální krvácení
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	hepatitida, steatóza jater, alkoholická hepatitida, selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté  Méně časté	vyrážka  akné, alopecie, akneiformní dermatitida, suchá kůže, erytém, pohubnutí v obličeji, hyperhidróza, lipoatrofie, získaná lipodystrofie, lipohypertrofie, noční pocení, prurigo, pruritus, generalizovaný pruritus, makulární vyrážka, makulo-papulární vyrážka, svědicí vyrážka, kožní léze, kopřivka, xerodermie, Stevens–Johnsonův syndrom, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	artralgie, artritida, bolest zad, bolesti v boku, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest krku, osteopenie, bolesti v končetinách, tendinitida, rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	renální selhání, nefritida, nefrolitiáza, nykturie, renální cysta, porucha funkce ledvin, tubulointersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	erektilní dysfunkce, gynekomastie, příznaky menopauzy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté  Méně časté	astenie, únava, pyrexie  hrudní diskomfort, zimnice, edém obličeje, zvýšené ukládání tukové tkáň, pocit roztřesenosti, malátnost, rezistence v submandibulární oblasti, periferní edém, bolest

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky raltegraviru (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)
Vyšetření	Časté	zvýšení alaninaminotransferázy, atypické lymfocyty, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení krevních triacylglycerolů, zvýšení lipázy, zvýšení sérové pankreatické amylázy
	Méně časté	snížení absolutního počtu neutrofilů, zvýšení alkalické fosfatázy, pokles albuminu v krvi, zvýšení sérové amylázy, zvýšení sérového bilirubinu, zvýšení cholesterolu v krvi, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení glykemie, zvýšení dusíku močoviny v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy, zvýšení glykemie nalačno, přítomnost glukózy v moči, zvýšení HDL, zvýšení INR, zvýšení LDL, pokles počtu trombocytů, pozitivní test na erytrocyty v moči, zvětšení obvodu pasu, přírůstek tělesné hmotnosti, pokles počtu leukocytů
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	náhodné předávkování

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů již dříve léčených i u pacientů dosud neléčených, kterým byl podáván raltegravir spolu s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky, byly hlášeny maligní tumory. Jednalo se o výskyt a typy specifických nádorů, které se očekávají v populaci s vysokou imunodeficiencí. Riziko vzniku maligních tumorů v těchto studiích bylo ve skupinách léčených raltegravirem a ve skupinách léčených komparátory podobné.

U pacientů léčených raltegravirem byly pozorovány laboratorní abnormality kreatinkinázy 2. - 4. stupně. Byly hlášeny myopatie a rhabdomyolýza. U pacientů, kteří mají myopatii nebo rhabdomyolýzu v anamnéze nebo mají predispoziční faktory, včetně užívání jiných léčivých přípravků spojených s těmito stavy, je třeba při užívání opatrnosti (viz bod 4.4).

Případy osteonekrózy byly hlášeny především u pacientů s obecně uznávanými rizikovými faktory, s pokročilým HIV onemocněním nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Četnost výskytu není známa (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART, combination antiretroviral therapy) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Každý z následujících klinických nežádoucích účinků se vyskytl nejméně jednou v závažné formě: genitální herpes, anémie, imunitní rekonstituční syndrom, deprese, duševní porucha, sebevražedný pokus, gastritida, hepatitida, selhání ledvin, náhodné předávkování.

V klinických hodnoceních u již dříve léčených pacientů byla vyrážka, bez ohledu na příčinnou souvislost, pozorována častěji u režimů zahrnujících raltegravir a darunavir v porovnání s režimy zahrnujícími raltegravir bez darunaviru nebo darunavir bez raltegraviru. Vyrážka považovaná investigátorem za související s léčivem se vyskytovala s podobnou četností. Četnosti výskytu vyrážky seřazené dle expozice (všechny příčiny) byly 10,9; 4,2, respektive 3,8 na 100 paciento-roků; a u vyrážky související s léčivem byly 2,4; 1,1, respektive 2,3 na 100 paciento-roků. Vyrážky

pozorované v klinických hodnoceních byly mírné až středně závažné a nevedly k vysazení léčby (viz bod 4.4).

#### *Pacienti s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo virem hepatitidy C*

V klinických hodnoceních bylo 79 pacientů koinfikovaných hepatitidou B, 84 koinfikovaných virem hepatitidy C a 8 pacientů koinfikovaných virem hepatitidy B a C, kteří byli léčeni raltegravirem v kombinaci s dalšími léčivými protivi HIV-1. Celkově byl bezpečnostní profil raltegraviru u pacientů s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů bez koinfekce virem hepatitidy B a/nebo virem hepatitidy C, i když míry abnormalit AST a ALT byly u podskupiny s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C poněkud vyšší.

U již dříve léčených pacientů se laboratorní abnormality 2. stupně nebo vyššího, které znamenaly zhoršení stupně abnormality AST, ALT nebo celkového bilirubinu oproti výchozí hodnotě, se po 96 týdnech objevily u 29 %, 34 %, respektive 13 % koinfikovaných pacientů léčených raltegravirem, ve srovnání s 11 %, 10 % respektive 9 % všech ostatních pacientů léčených raltegravirem. U dosud neléčených pacientů se laboratorní abnormality stupně 2 nebo vyššího, které znamenaly zhoršení stupně abnormality AST, ALT nebo celkového bilirubinu oproti výchozí hodnotě, se po 240 týdnech objevily u 22 %, 44 %, respektive 17 % koinfikovaných pacientů léčených raltegravirem, ve srovnání s 13 %, 13 % a 5 % všech ostatních pacientů léčených raltegravirem.

#### Pediatrická populace

##### *Děti a dospívající ve věku 2 až 18 let*

Raltegravir byl v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky hodnocen ve studii IMPAACT P1066 u 126 dětí a dospívajících, již dříve léčených antiretrovirovými léky, ve věku 2 až 18 let infikovaných HIV-1 (viz body 5.1 a 5.2). Ze 126 pacientů 96 dostávalo doporučenou dávku raltegraviru.

U těchto 96 dětí a dospívajících byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků souvisejících s léčivem ve 48. týdnu srovnatelné s frekvencí, typem a závažností nežádoucích účinků pozorovaných u dospělých.

U jednoho pacienta se vyskytly s léčivem související klinické nežádoucí účinky 3. stupně spočívající v psychomotorické hyperaktivitě, abnormálním chování a insomnie; u jednoho pacienta se vyskytla s léčivem související závažná alergická vyrážka 2. stupně.

U jednoho pacienta se vyskytly s léčivem související laboratorní abnormality, AST 4. stupně a ALT 3. stupně, jež byly považovány za závažné.

##### *Kojenci a batolata ve věku 4 týdny až méně než 2 roky*

Raltegravir byl v rámci studie IMPAACT P1066 rovněž hodnocen u 26 kojenců a batolat ve věku 4 týdny až méně než 2 roky infikovaných HIV-1, a to v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami (viz body 5.1 a 5.2).

U těchto 26 kojenců a batolat byly frekvence, typy a závažnost nežádoucích účinků souvisejících s léčivem do 48. týdne studie srovnatelné s frekvencí, typy a závažnostmi pozorovanými u dospělých.

U jednoho pacienta se vyskytla s léčivem související závažná alergická vyrážka 3. stupně, která vedla k vysazení léčby.

##### *Novorozenci vystavení infekci HIV-1*

Ve studii IMPAACT P1110 (viz bod 5.2) byli k zařazení do studie vhodní novorozenci a kojenci narození nejméně ve 37. týdnu gestačního věku s tělesnou hmotností nejméně 2 kg.

Šestnáct novorozenců dostalo v prvních 2 týdnech života 2 dávky přípravku Isentress a 26 novorozenců bylo léčeno 6 týdnů každodenním podáváním; všichni byli následně pozorováni 24 týdnů. Nedošlo k žádným s léčivem souvisejícím klinickým nežádoucím účinkům a došlo ke třem s léčivem souvisejícím laboratorním nežádoucím účinkům (jedna přechodná neutropenie stupně 4 u subjektu léčeného preventivní terapií obsahující zidovudin bránící přenosu z matky na dítě

(PMTCT) a dvě zvýšení bilirubinu (jedno stupně 1 a jedno stupně 2), jež byly považovány za nezávažné a nevyžadující specifickou léčbu).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Nejsou k dispozici žádné specifické informace o léčbě předávkování raltegravirem.

V případě předávkování je vhodné použít obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit nevstřebaný materiál z gastrointestinálního traktu, využít klinický monitoring (včetně pořízení elektrokardiogramu), a v případě potřeby zavést podpůrnou léčbu. Je třeba vzít v úvahu, že raltegravir je pro klinické použití k dispozici ve formě draselné soli. Není známo, do jaké míry se raltegravir může dialyzovat.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory integrázy, ATC kód: J05AJ01.

#### Mechanismus účinku

Raltegravir je inhibitor přenosu řetězce integrázou, který je aktivní proti viru lidské imunodeficiencie (HIV-1). Raltegravir inhibuje katalytickou aktivitu integrázy, což je enzym zakódovaný v HIV, který je potřebný k replikaci viru. Inhibice integrázy zabraňuje kovalentní inzerci nebo integraci genomu HIV do genomu hostitelské buňky. Genomy HIV, u kterých selže integrace, nemohou řídit produkci nových infekčních virových částic, a tak inhibice integrace zabraňuje propagaci virové infekce.

#### Antivirová aktivita *in vitro*

Raltegravir v koncentracích  $31 \pm 20$  nM působil 95% inhibicí ( $IC_{95}$ ) replikace HIV-1 (ve srovnání s neléčenou, virem infikovanou kulturou) v lidských T-lymfoidních buněčných kulturách infikovaných H9IIIB variantou HIV-1 adaptovanou na buněčnou linii. Kromě toho raltegravir inhiboval replikaci viru v kulturách mitogenem aktivovaných lidských mononukleocytů z periferní krve infikovaných různorodými, primárně klinickými izoláty HIV-1, včetně izolátů z 5 non-B podtypů a izolátů rezistentních vůči inhibitorům reverzní transkriptázy a inhibitorům proteázy. V jednocyklovém infekčním stanovení inhiboval raltegravir při hodnotách  $IC_{50}$  v rozmezí od 5 do 12 nM infekci 23 izoláty HIV, které představovaly 5 non-B podtypů a 5 obíhajících rekombinantních forem.

## Rezistence

Většina virů izolovaných od pacientů, u nichž raltegravir selhával, měla rezistenci na raltegravir vysokého stupně vyplývající z výskytu dvou nebo více mutací v integráze. Většina měla mutaci signatury na aminokyselině 155 (N155 změněna na H), na aminokyselině 148 (Q148 změněna na H, K nebo R) nebo na aminokyselině 143 (Y143 změněna na H, C nebo R) spolu s jednou nebo více dalšími mutacemi integrázy (např. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Tyto mutace signatury snižují citlivost viru na raltegravir a přidání dalších mutací vede k dalšímu snížení citlivosti na raltegravir. Faktory, které snižovaly pravděpodobnost rozvoje rezistence, zahrnovaly nižší virovou nálož a používání dalších antiretrovirových léčiv. Mutace vedoucí k rezistenci na raltegravir obecně rovněž vedou k rezistenci vůči inhibitoru přenosu řetězce integrázou elvitegraviru. Mutace na aminokyselině 143 vedou k výraznější rezistenci na raltegravir než na elvitegravir, přičemž mutace E92Q vede k výraznější rezistenci na elvitegravir, než na raltegravir. Viry nesoucí mutaci na aminokyselině 148, spolu s jednou nebo více dalšími mutacemi vedoucími k rezistenci na raltegravir, mohou rovněž mít klinicky významnou rezistenci na dolutegravir.

## Klinické zkušenosti

Důkaz účinnosti raltegraviru byl založen na analýzách údajů z období 96 týdnů ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnocení (BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2, protokoly 018 a 019) s dospělými pacienty infikovanými HIV-1, kteří byli již dříve léčeni antiretrovirovými léčivy, a na analýze údajů z období 240 týdnů z randomizovaného, dvojitě zaslepeného, aktivním komparátorem kontrolovaného klinického hodnocení (STARTMRK, protokol 021) s dospělými pacienty infikovanými HIV-1, kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirovými léčivy.

## Účinnost

### *Již dříve léčení dospělí pacienti*

Studie BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 (multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie) hodnotily bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denně proti placebo v kombinaci s optimalizovanou základní léčbou (OBT) u pacientů infikovaných HIV, ve věku 16 let a starších, s dokumentovanou rezistencí na nejméně jeden lék v každé ze 3 tříd (NRTI, NNRTI, PI) antivirové léčby. Před randomizací zvolil investigátor OBT na základě dosavadní léčby pacienta, stejně jako na základě výchozího testování genotypové a fenotypové virové rezistence.

Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a výchozí charakteristiky byly u skupin léčených raltegravirem 400 mg dvakrát denně a skupiny léčené placebem srovnatelné. Medián pacienty dříve užívaných antiretrovirotik byl 12 po medián 10 let. Při OBT byl medián použitých antiretrovirotik (ART) 4.

### *Výsledky analýz po 48 a 96 týdnech*

Trvalé výsledky (48. a 96. týden) u pacientů léčených doporučenou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denně ze sloučených studií BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 jsou uvedeny v tabulce 4.

**Tabulka 4**  
**Výsledky účinnosti ve 48. a 96. týdnu**

Sloučené studie BENCHMRK 1 a 2	48 týdnů		96 týdnů	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Procento HIV-RNA &lt; 400 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopií/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Skóre citlivosti (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 a více	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Procento HIV-RNA &lt; 50 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopií/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Skóre citlivosti (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 a více	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
<b>Průměrná hodnota změny počtu CD4 (95% CI), buněk/mm<sup>3</sup></b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopií/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Skóre citlivosti (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 a více	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Pacienti, kteří léčbu nedokončili se počítají jako neúspěch: pacienti, kteří předčasně léčbu ukončí, se dále počítají jako neúspěch. Hlásí se procento pacientů s odpovědí a odpovídajícím 95% intervalem spolehlivosti (CI).

<sup>‡</sup> Pro analýzu pomocí prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 400 a 50 kopií/ml. Pro průměrnou hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

<sup>§</sup> Skóre genotypové citlivosti (GSS, Genotypic Sensitivity Score) bylo definováno jako celkový počet perorálních antivirotik v optimalizované základní léčbě (OBT), vůči nimž izolát viru z pacienta na základě testu genotypové rezistence vykázal genotypovou



Raltegravir dosáhl virologických odpovědí (za použití přístupu „nedokončil = selhání“) HIV RNA < 50 kopií/ml u 61,7 % pacientů v 16. týdnu, u 62,1 % ve 48. týdnu a u 57,0 % v 96. týdnu.

U některých pacientů se mezi 16. a 96. týdnem vyskytlo opakované zvýšení počtu virů. Faktory související se selháním zahrnují vysokou výchozí virovou nálož a OBT, která nezahrnovala alespoň jednu silně účinnou léčivou látku.

#### *Převedení na raltegravir*

Studie SWITCHMRK 1 a 2 (Protokoly 032 a 033) hodnotily pacienty infikované HIV, kterým byla podávána supresivní (screening HIV RNA < 50 kopií/ml; stabilní režim > 3 měsíce) léčba lopinavirem 200 mg (+) ritonavirem 50 mg 2 tablety dvakrát denně plus alespoň 2 nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, a kteří byli randomizováni v poměru 1:1 do pokračovací léčby

lopinavirem (+) ritonavirem, 2 tablety dvakrát denně (n = 174 u studie SWITCHMRK 1 a n = 178 u studie SWITCHMRK 2) nebo léčby, kde byl lopinavir (+) ritonavir nahrazen raltegravirem 400 mg dvakrát denně (n = 174 u studie SWITCHMRK 1 a n = 176 u studie SWITCHMRK 2). Pacienti s předchozím virologickým selháním v anamnéze nebyli vyloučeni a počet předchozích antiretrovirových terapií nebyl omezen.

Tyto studie byly ukončeny po primární analýze účinnosti ve 24. týdnu, protože nebyla prokázána non–inferiorita raltegraviru v porovnání s kombinací lopinavir (+) ritonavir. V obou studiích byla ve 24. týdnu suprese HIV RNA na méně než 50 kopií/ml udržena u 84,4 % pacientů ve skupině léčené raltegravirem v porovnání s 90,6 % pacientů ve skupině léčené kombinací lopinavir (+) ritonavir, (pacienti, kteří léčbu nedokončili byli považováni za pacienty, u nichž léčba selhala). Ohledně potřeby podávat raltegravir s dalšími dvěma aktivními léčivy viz bod 4.4.

#### *Dosud neléčení dospělí pacienti*

Studie STARTMRK (multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivním komparátorem kontrovaná studie) hodnotila bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denně v porovnání s efavirenzem 600 mg před spaním, v kombinaci s emtricitabinem (+) tenofovir-disoproxil fumarátem, při léčbě dosud neléčených pacientů infikovaných HIV s HIV RNA > 5 000 kopií/ml. Randomizace byla stratifikována screenem hladiny HIV RNA ( $\leq 50\,000$  kopií/ml; a  $> 50\,000$  kopií/ml) a infekcí virem hepatitidy B nebo C (pozitivní nebo negativní).

Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a výchozí charakteristiky byly u skupiny léčené raltegravirem 400 mg dvakrát denně a u skupiny léčené efavirenzem 600 mg před spaním srovnatelné.

#### *Výsledky analýz po 48 a 240 týdnech*

S ohledem na primární kritérium hodnocení účinnosti, byl podíl pacientů, kteří ve 48. týdnu dosáhli HIV RNA < 50 kopií/ml, 241/280 (86,1 %) ve skupině léčené raltegravirem a 230/281 (81,9 %) ve skupině léčené efavirenzem. Rozdíl mezi léčbami (raltegravir – efavirenz) byl 4,2 % s 95% intervalem spolehlivosti (–1,9; 10,3), což vede k závěru, že raltegravir není horší než efavirenz (p-hodnota pro non–inferioritu < 0,001). Ve 240. týdnu byl rozdíl mezi léčbami (raltegravir – efavirenz) 9,5 % s 95% intervalem spolehlivosti (1,7; 17,3). Výsledky léčby po 48 a 240 týdnech u pacientů léčených doporučenou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denně ze studie STARTMRK jsou uvedeny v tabulce 5.

**Tabulka 5**  
**Výsledky účinnosti ve 48. a 240. týdnu**

Studie STARTMRK	48 týdnů		240 týdnů	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)
<b>Procento HIV-RNA &lt; 50 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Výchozí charakteristika <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopií/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtyp viru Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtyp viru non-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>Průměrná hodnota změny počtu buněk CD4 (95% CI), buněk/mm<sup>3</sup></b>				
Všichni pacienti <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Výchozí charakteristika <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopií/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtyp viru Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Podtyp viru non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

<sup>†</sup> Pacient, který studii nedokončil je počítán jako neúspěch: pacienti, kteří účast předčasně ukončili, jsou dále započtení jako neúspěch. Je hlášeno procento pacientů s odpovědí a souvisejícím 95% intervalem spolehlivosti (CI).

<sup>‡</sup> Pro analýzu podle prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 50 a 400 kopií/ml. Pro průměrnou hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

Poznámky: analýza je založena na všech dostupných údajích.  
Raltegravir a efavirenz byly podávány s emtricitabinem (+) tenofovir-disoproxil fumarátem.

### *Pediatrická populace*

#### *Děti a dospívající ve věku 2 až 18 let*

Studie IMPAACT P1066 je otevřenou, multicentrickou studií fáze I/II s cílem vyhodnotit farmakokinetický profil, bezpečnost, snášenlivost a účinnost raltegraviru u dětí infikovaných HIV.

Do této studie bylo zařazeno 126 již dříve léčených dětí a dospívajících ve věku 2 až 18 let. Pacienti byli stratifikováni podle věku, přičemž napřed se zařazovali dospívající a poté postupně mladší děti. Pacientům se podával raltegravir ve formě buď 400 mg tablet (6 až 18 let věku) nebo žvýkacích tablet (2 až méně než 12 let věku). Raltegravir se podával s optimalizovaným základním režimem.

Počáteční fáze stanovení dávky zahrnovala intenzivní farmakokinetické hodnocení. Volba dávky byla založena na dosažení podobné plazmatické expozice raltegraviru a minimálních koncentrací, jaké se pozorují u dospělých, a na přijatelné krátkodobé bezpečnosti. Po stanovení dávky byli zařazeni další pacienti s cílem vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost, snášenlivost a účinnost. Ze 126 pacientů 96 dostávalo doporučenou dávku raltegraviru (viz bod 4.2).

**Tabulka 6**  
**Výchozí charakteristiky a výsledky účinnosti ve 24. a 48. týdnu studie IMPAACT P1066 (2 až 18 let věku)**

Parametr	Populace s finální dávkou	
	N = 96	
<b>Demografické charakteristiky</b>		
Věk (roky), medián [rozmezí]	13 [2 – 18]	
Mužské pohlaví	49 %	
<b>Rasa</b>		
Bělošská	34 %	
Černošská	59 %	
<b>Výchozí charakteristiky</b>		
RNA HIV-1 v plazmě (log <sub>10</sub> kopií/ml), průměrná hodnota [rozmezí]	4,3 [2,7 – 6]	
Počet buněk CD4 (buněk/mm <sup>3</sup> ), medián [rozmezí]	481 [0 – 2361]	
Procento CD4, medián [rozmezí]	23,3 % [0 – 44]	
RNA HIV-1 > 100 000 kopií/ml	8 %	
CDC HIV kategorie B nebo C	59 %	
<b>Předchozí použitá antiretrovirová terapie dle třídy</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
<b>Odpověď*</b>	<b>24. týden</b>	<b>48. týden</b>
Dosaženo ≥ 1 log <sub>10</sub> pokles RNA HIV z výchozích hodnot nebo < 400 kopií/ml	72 %	79 %
Dosaženo < 50 kopií/ml RNA HIV	54 %	57 %
Průměrná hodnota vzestupu výchozího počtu buněk CD4 (%)	119 buněk/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 buněk/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

*Kojenci a batolata ve věku 4 týdny až méně než 2 roky*

Studie IMPAACT P1066 rovněž zahrnovala kojence a batolata ve věku 4 týdny až méně než 2 roky infikované HIV, kteří předtím dostávali antiretrovirovou léčbu buď jako profylaxi k zabránění přenosu z matky na dítě a/nebo jako kombinovanou antiretrovirovou terapii k léčbě infekce HIV. Raltegravir byl podáván jako granule pro perorální suspenzi bez ohledu na příjem potravy v kombinaci s optimalizovaným základním režimem, který zahrnoval lopinavir a ritonavir u dvou třetin pacientů.

## Tabulka 7

### Výchozí charakteristiky a výsledky účinnosti ve 24. a 48. týdnu studie IMPAACT P1066 (věk 4 týdny až méně než 2 roky)

Parametr	N = 26		
<b>Demografické charakteristiky</b>			
Věk (týdny), medián [rozmezí]	28 [4 – 100]		
Mužské pohlaví	65 %		
<b>Rasa</b>			
Bělošská	8 %		
Černošská	85 %		
<b>Výchozí charakteristiky</b>			
RNA HIV-1 v plazmě (log <sub>10</sub> kopií/ml), průměrná hodnota [rozmezí]	5,7 [3,1 – 7]		
Počet buněk CD4 (buněk/mm <sup>3</sup> ), medián [rozmezí]	1400 [131 – 3648]		
Procento CD4, medián [rozmezí]	18,6 % [3,3 – 39,3]		
RNA HIV-1 > 100 000 kopií/ml	69 %		
CDC HIV kategorie B nebo C	23 %		
<b>Předchozí použitá antiretrovirová terapie dle třídy</b>			
NNRTI	73 %		
NRTI	46 %		
PI	19 %		
<b>Odpověď</b>	<b>24. týden</b>	<b>48. týden</b>	
Dosaženo ≥ 1 log <sub>10</sub> pokles RNA HIV z výchozích hodnot nebo < 400 kopií/ml	91 %	85 %	
Dosaženo < 50 kopií/ml RNA HIV	43 %	53 %	
Průměrná hodnota vzestupu výchozího počtu buněk CD4 (%)	500 buněk/mm <sup>3</sup> (7,5 %)	492 buněk/mm <sup>3</sup> (7,8 %)	
<b>Virologické selhání</b>	<b>24. týden</b>	<b>48. týden</b>	
Non-respondéři	0	0	
Rebound fenomén	0	4	
Počet s dostupným genotypem*	0	2	

\*jeden pacient měl mutaci na 155. pozici.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Jak se ukázalo u zdravých dobrovolníků užívajících jednorázové perorální dávky raltegraviru nalačno, raltegravir se rychle absorbuje s  $t_{max}$  přibližně 3 hodiny po podání dávky. AUC a  $C_{max}$  raltegraviru se zvyšuje úměrně dávce v rozmezí dávek 100 mg až 1 600 mg.  $C_{12\text{ hod}}$  raltegraviru se zvyšuje úměrně dávce v rozmezí dávek 100 mg až 800 mg a zvyšuje nepatrně méně než je úměrné dávce v rozmezí dávek 100 mg až 1 600 mg. Proporcionalita dávek nebyla u pacientů stanovena.

Při podávání dvakrát denně se farmakokinetického ustáleného stavu dosáhne rychle, během přibližně prvních 2 dnů podávání. Dochází jen k malé až nulové kumulaci v AUC a  $C_{max}$  a je prokázána mírná kumulace v  $C_{12\text{ hod}}$ . Absolutní biologická dostupnost raltegraviru nebyla stanovena.

Raltegravir může být podáván s jídlem nebo bez jídla. Raltegravir byl podáván bez ohledu na jídlo v pivotních studiích bezpečnosti a účinnosti u HIV-pozitivních pacientů. Opakované podávání raltegraviru následně po středně tučném jídle nevedlo ke klinicky významné změně AUC raltegraviru, se zvýšením o 13 % oproti podávání nalačno. Hodnota  $C_{12\text{ hod}}$  raltegraviru byla o 66 % vyšší a hodnota  $C_{max}$  byla o 5 % vyšší následně po středně tučném jídle ve srovnání s podáním nalačno. Podávání raltegraviru následně po vysoce tučném jídle zvýšilo hodnotu AUC a  $C_{max}$  přibližně 2násobně a hodnotu  $C_{12\text{ hod}}$  4,1násobně. Podávání raltegraviru následně po nízkotučném jídle snížilo AUC o 46 % a  $C_{max}$  o 52 %; hodnota  $C_{12\text{ hod}}$  byla v podstatě nezměněna. Zdá se, že jídlo zvyšuje farmakokinetickou variabilitu oproti podávání nalačno.

Ve farmakokinetice raltegraviru byla celkově pozorována značná variabilita. Pro zjištěnou  $C_{12\text{ hod}}$  ve studiích BENCHMRK 1 a 2 byl variační koeficient (CV, coefficient of variation) pro interindividuální variabilitu = 212 % a CV pro intraindividuální variabilitu = 122 %. Příčiny variability mohou zahrnovat rozdíly v současném podávání s jídlem a současně užívané léky.

### Distribuce

Raltegravir se v rozsahu koncentrací od 2 do 10  $\mu\text{M}$  váže na bílkoviny lidské plazmy přibližně z 83 %. Raltegravir snadno přecházel přes placentu u potkanů, ale nepenetroval ve znatelné míře do mozku.

Ve dvou studiích u pacientů infikovaných HIV-1, kterým se podával raltegravir v dávce 400 mg dvakrát denně, byl raltegravir okamžitě detekován v cerebrospinální tekutině. V první studii (n = 18) byl medián koncentrace v cerebrospinální tekutině 5,8 % (rozmezí 1 až 53,5 %) odpovídající plazmatické koncentrace. Ve druhé studii (n = 16) byl medián koncentrací v cerebrospinální tekutině 3 % (rozmezí 1 až 61 %) odpovídající plazmatické koncentrace. Tyto mediánové podíly jsou přibližně 3krát až 6krát nižší než volná frakce raltegraviru v plazmě.

### Biotransformace a vylučování

Zdánlivý terminální poločas raltegraviru je přibližně 9 hodin, s kratší  $\alpha$ -fází poločasu (~1 hodina), která je odpovědná za větší část AUC. Po perorálním podání radioaktivně značeného raltegraviru se přibližně 51 % dávky vyloučilo stolicí a 32 % močí. Ve stolici byl přítomen pouze raltegravir, který je většinou zřejmě derivován z hydrolýzy glukuronidu raltegraviru vylučovaného žlučí, jak bylo pozorováno u druhů použitých v preklinických studiích. V moči byly zjištěny dvě složky, jmenovitě raltegravir a glukuronid raltegraviru, odpovídající přibližně 9 %, resp. 23 % dávky. Většina cirkulujícího množství byl raltegravir, který představoval přibližně 70 % celkové radioaktivity; zbývající radioaktivita v plazmě představovala glukuronid raltegraviru. Studie s chemickými inhibitory selektivními vůči izoformám a s UDP-glukuronosyltransferázami (UGT) exprimovanými z cDNA ukazují, že UGT1A1 je hlavním enzymem odpovědným za tvorbu glukuronidu raltegraviru. Údaje tedy ukazují, že hlavním mechanismem vylučování raltegraviru u člověka je glukuronidace zprostředkovaná UGT1A1.

#### *Polymorfismus UGT1A1*

Při srovnání 30 jedinců s genotypem \*28/\*28 s 27 jedinci s genotypem divokého typu byl poměr geometrického průměru (90% CI) AUC 1,41 (0,96; 2,09) a poměr geometrického průměru  $C_{12\text{ hod}}$  1,91 (1,43; 2,55). U jedinců se sníženou aktivitou UGT1A1, která je důsledkem genetického polymorfismu, se nepovažuje za nutné upravit dávku.

### Zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Na základě studie porovnávající lékové formy u zdravých dospělých dobrovolníků mají žvýkácí tablety a granule pro perorální suspenzi vyšší biologickou dostupnost v porovnání se 400mg tabletami. V této studii vedlo podání žvýkácí tablety s vysoce tučným jídlem k průměrně 6% poklesu AUC, 62% poklesu  $C_{\text{max}}$  a 188% vzestupu  $C_{12\text{ hod}}$  v porovnání s podáním nalačno. Podání žvýkácí tablety s vysoce tučným jídlem nemá na farmakokinetiku raltegraviru vliv v klinicky významné míře a žvýkácí tabletu lze podávat bez ohledu na jídlo. Vliv potravy na lékovou formu granule pro perorální suspenzi nebyl hodnocen.

Tabulka 8 uvádí farmakokinetické parametry 400mg tablety, žvýkácí tablety a granulí pro perorální suspenzi podle tělesné hmotnosti.

**Tabulka 8**

**Farmakokinetické parametry raltegraviru ve studii IMPAACT P1066 po podání dávek uvedených v bodě 4.2 (kromě novorozenců)**

Tělesná hmotnost	Léková forma	Dávka	N*	Geometrická průměrná hodnota (%CV <sup>†</sup> ) AUC <sub>0-12hod</sub> (μM•hr)	Geometrická průměrná hodnota (%CV <sup>†</sup> ) C <sub>12hod</sub> (nM)
≥ 25 kg	Potahovaná tableta	400 mg dvakrát denně	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Žvýkáci tableta	Dávkování založené na tělesné hmotnosti, viz dávkovací tabulky pro žvýkáci tabletu	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 až méně než 25 kg	Žvýkáci tableta	Dávkování založené na tělesné hmotnosti, viz dávkovací tabulky pro žvýkáci tabletu	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 až méně než 20 kg	Perorální suspenze	Dávkování založené na tělesné hmotnosti, viz dávkovací tabulky pro granule pro perorální suspenzi	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\* Počet pacientů s výsledky intenzivního farmakokinetického hodnocení na konečně doporučené dávce.  
<sup>†</sup> Geometrický variační koeficient.

#### *Starší osoby*

V hodnoceném věkovém rozpětí (19 až 84 let, přičemž jen několik jedinců bylo starších než 65 let) nebyl u zdravých subjektů a pacientů s infekcí HIV zjištěn žádný klinicky významný vliv věku na farmakokinetiku raltegraviru.

#### *Pohlaví, rasa a BMI*

U dospělých pacientů nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví, rase nebo body mass indexu (BMI).

#### *Porucha funkce ledvin*

Renální vylučování nezměněného léčivého přípravku je méně důležitou cestou eliminace. U dospělých nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice mezi pacienty s těžkouporuchou funkce ledvin a zdravými jedinci (viz bod 4.2). Protože není znám rozsah, v jakém může být raltegravir dialyzován, je třeba se vyhnout jeho podávání před dialýzou.

#### *Porucha funkce jater*

Raltegravir je eliminován především glukuronidací v játrech. U dospělých nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice mezi pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými jedinci. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku raltegraviru nebyl hodnocen (viz body 4.2 a 4.4).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické toxikologické studie, včetně konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaném podání, genotoxicity, vývojové toxicity a juvenilní toxicity, byly provedeny na myších, potkanech, psech a králících. Účinky při úrovni expozice, která dostatečně převyšuje úroveň klinické expozice, neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka.

## Mutagenita

V testech mikrobiální mutagenyze *in vitro* (Amesův test), v alkalických elučních testech k detekci rozštěpení DNA *in vitro* a ve studiích chromozomální aberace *in vivo* nebyly pozorovány žádné důkazy mutagenity nebo genotoxicity.

## Kancerogenita

Studie kancerogenity raltegraviru na myších neprokázala žádný kancerogenní potenciál. Při nejvyšších dávkách, 400 mg/kg/den u samic a 250 mg/kg/den u samců, byla systémová expozice podobná systémové expozici při klinické dávce 400 mg dvakrát denně. U potkanů byly při dávkách 300 a 600 mg/kg/den u samic a 300 mg/kg/den u samců zjištěny tumory (skvamocelulární karcinom) nosu/nosohltanu. Tato neoplazie mohla být důsledkem lokální depozice a/nebo aspirace léčiva na sliznici nosu/nosohltanu při podávání perorální sondou a následného chronického podráždění a zánětu; je pravděpodobné, že má s ohledem na zamýšlené klinické použití omezenou relevanci. Při dávce bez pozorovatelných nežádoucích účinků (NOAEL, No Observable Adverse Effect Level) byla systémová expozice podobná systémové expozici při klinické dávce 400 mg dvakrát denně. Standardní studie genotoxicity hodnotící mutagenitu a klastogenitu byly negativní.

## Vývojová toxicita

Raltegravir nebyl ve studiích vývojové toxicity provedených na potkanech a králících teratogenní. Mírné zvýšení výskytu nadpočetných žeber, změna normálního vývojového procesu, bylo pozorováno u mláďat potkaních samic vystavených expozici raltegraviru v přibližně 4,4násobku lidské expozice při dávce 400 mg dvakrát denně na základě  $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ . Při 3,4násobku lidské expozice při dávce 400 mg dvakrát denně na základě  $AUC_{0-24 \text{ hod}}$  nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj. U králíků nebyla podobná zjištění zaznamenána.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Žvýkáci tableta 25 mg

- Hyprolóza
- Sukralóza
- Sodná sůl sacharinu
- Dihydrát natrium-citrátu
- Mannitol (E 421)
- Amonium-glycyrrhizát
- Sorbitol (E 420)
- Fruktóza
- Přírodní banánové aroma
- Pomerančové aroma
- Ochucovací aroma
- Aspartam (E 951)
- Sacharóza
- Krospondon typ A
- Natrium-stearyl-fumarát
- Magnesium-stearát
- Hypromelóza 2910/6
- Makrogol 400
- Ethylcelulóza (20cp)
- Koncentrovaný roztok amoniaku
- Triacylglyceroly se středním řetězcem
- Kyselina olejová
- Žlutý oxid železitý

### Žvýkáci tableta 100 mg

- Hyprolóza
- Sukralóza
- Sodná sůl sacharinu
- Dihydrát natrium-citrátu
- Mannitol (E 421)
- Amonium-glycyrrhizát
- Sorbitol (E 420)
- Fruktóza
- Přírodní banánové aroma
- Pomerančové aroma
- Ochucovací aroma
- Aspartam (E 951)
- Sacharóza
- Krospovidon typ A
- Natrium-stearyl-fumarát
- Magnesium-stearát
- Hypromelóza 2910/6
- Makrogol 400
- Ethylcelulóza (20cp)
- Koncentrovaný roztok amoniaku
- Triacylglyceroly se středním řetězcem
- Kyselina olejová
- Červený oxid železitý
- Žlutý oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce s vysoušedlem, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z vysokodenzního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, zapečetěná, a silikagelovým vysoušedlem: 60 tablet.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.



## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. prosince 2007  
Datum posledního prodloužení: 14. května 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 100 mg granule pro perorální suspenzi

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje raltegravirum 100 mg (jako raltegravirum kalicum). Po rekonstituci má perorální suspenze koncentraci 10 mg na ml.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje až: 0,5 mg fruktózy, 1,5 mg sorbitolu a 4,7 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi.

Bílý až bělavý zrněný prášek, který může obsahovat žluté nebo béžové až hnědé částice, v sáčku na jedno použití.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ISENTRESS je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV-1) (viz body 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

#### Dávkování

Přípravek ISENTRESS je nutno používat v kombinaci s jinými účinnými antiretrovirovými terapiemi (ART, anti-retroviral therapies) (viz body 4.4 a 5.1).

Jelikož lékové formy mají rozdílný farmakokinetický profil, ani granule pro perorální suspenzi, ani žvýkácí tablety se nesmí nahrazovat 400mg tabletou nebo 600mg tabletou (viz bod 5.2). Granule pro perorální suspenzi a žvýkácí tablety nebyly u dospívajících (12 až 18 let věku) a dospělých infikovaných HIV hodnoceny.

#### *Novorozenci, kojenci a batolata*

Dávkování je založeno na porodní hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce 1 a v tabulce 2. Pacienti mohou být léčeni granulemi pro perorální suspenzi až do hmotnosti nepřesahující 20 kg.

U pacientů s tělesnou hmotností mezi 11 a 20 kg lze použít buď granule pro perorální suspenzi nebo žvýkácí tablety, jak je uvedeno v tabulce 1 (viz bod 5.2). Další informace o dávkování žvýkácích tablet naleznete v souhrnu údajů o přípravku této lékové formy.

Bezpečnost a účinnost raltegraviru nebyly u předčasně narozených (< 37 týdnů gestace)

a u novorozenců s nízkou porodní hmotností (< 2 000 g) stanoveny. Pro tuto skupinu nejsou dostupná žádná data a nelze stanovit doporučené dávkování.

**Tabulka 1**

**Doporučená dávka\* přípravku ISENTRESS granule pro perorální suspenzi a žvýkáci tablety u pediatrických pacientů ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností 3 až 25 kg**

Tělesná hmotnost (kg)	Podávaný objem (dávka) suspenze	Počet žvýkácích tablet
3 až méně než 4	2,5 ml (25 mg) dvakrát denně	
4 až méně než 6	3 ml (30 mg) dvakrát denně	
6 až méně než 8	4 ml (40 mg) dvakrát denně	
8 až méně než 11	6 ml (60 mg) dvakrát denně	
11 až méně než 14 <sup>†</sup>	8 ml (80 mg) dvakrát denně	3 x 25 mg dvakrát denně
14 až méně než 20 <sup>†</sup>	10 ml (100 mg) dvakrát denně	1 x 100 mg dvakrát denně
20 až méně než 25		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> dvakrát denně

\*Na tělesné hmotnosti založené dávkovací doporučení pro žvýkáci tabletu a perorální suspenzi v 10 ml vody vychází z dávky přibližně 6 mg/kg/dávka dvakrát denně (viz bod 5.2).  
<sup>†</sup>Při tělesné hmotnosti mezi 11 a 20 kg lze použít kteroukoli z formulací.  
Poznámka: žvýkáci tablety jsou k dispozici jako 25mg a 100mg tablety.  
<sup>‡</sup>100mg žvýkáci tabletu lze dělit na stejné 50mg dávky.  
Pokud je to možné, je třeba se vyvarovat dělení tablet.

**Tabulka 2**

**Doporučená dávka přípravku ISENTRESS, granule pro perorální suspenzi u novorozenců narozených v termínu (od porodu do 4 týdnů [28 dní] věku \***

**Poznámka:** pokud matka užívala 2 až 24 hodin před porodem přípravek ISENTRESS, je nutno první dávku dítěti podat 24 až 48 hodin po porodu.

Tělesná hmotnost (kg)	Podávaný objem (dávka) suspenze
<b>Od narození do 1. týdne – dávkování jednou denně<sup>†</sup></b>	
2 až méně než 3	0,4 ml (4 mg) jednou denně
3 až méně než 4	0,5 ml (5 mg) jednou denně
4 až méně než 5	0,7 ml (7 mg) jednou denně
<b>1 až 4 týdny – dávkování dvakrát denně<sup>‡</sup></b>	
2 až méně než 3	0,8 ml (8 mg) dvakrát denně
3 až méně než 4	1 ml (10 mg) dvakrát denně
4 až méně než 5	1,5 ml (15 mg) dvakrát denně

\*O předčasně narozených novorozencích nejsou k dispozici žádné údaje.  
U předčasně narozených novorozenců se používání přípravku ISENTRESS nedoporučuje.  
<sup>†</sup>Dávková doporučení vycházejí z dávky přibližně:  
1,5 mg/kg/dávka.  
<sup>‡</sup>Dávková doporučení vycházejí z dávky přibližně:  
3 mg/kg/dávka.

Maximální dávka perorální suspenze je 100 mg dvakrát denně.

Jeden sáček pro jednorázové použití obsahující 100 mg raltegraviru má být suspendován v 10 ml vody, aby vznikla finální koncentrace 10 mg/ml (viz bod 6.6).

Je nutno, aby pacient dodržoval sjednané návštěvy, protože dávkování přípravku ISENTRESS se musí s růstem dítěte upravovat.

Další dostupné lékové formy a síly:

Přípravek ISENTRESS je pro dospělé, dospívající a děti s tělesnou hmotností nejméně 25 kg a schopné polykat tablety rovněž k dispozici jako 400mg tableta. U pacientů s tělesnou hmotností nejméně 25 kg, kteří nejsou schopni polykat tablety, je třeba zvážit podání žvýkacích tablet. Další informace o dávkování 400mg tablet a žvýkacích tablet naleznete v souhrnu údajů o přípravku těchto lékových forem.

Přípravek ISENTRESS je rovněž dostupný pro dospělé a pediatrické pacienty (tělesná hmotnost nejméně 40 kg), jako 600mg tablety k podávání dávky 1 200 mg jednou denně (dvě 600mg tablety) u dosud neléčených pacientů nebo pacientů, kteří jsou virologicky suprimováni úvodním režimem přípravku ISENTRESS 400 mg dvakrát denně. Další informace o dávkování 600mg tablet naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

*Starší osoby*

O používání raltegraviru u starších osob jsou k dispozici omezené informace (viz bod 5.2). Proto se u této populace pacientů musí přípravek ISENTRESS používat opatrně.

*Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

*Porucha funkce jater*

U pacientů lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná. Bezpečnost a účinnost raltegraviru nebyla u pacientů se závažnými základními poruchami jater stanovena. Přípravek ISENTRESS se tudíž u pacientů s těžkou poruchou funkce jater musí používat opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek ISENTRESS granule pro perorální suspenzi lze podávat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Podrobnosti o přípravě a podávání suspenze naleznete v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Obecné

Pacienty je třeba upozornit na to, že současná antiretrovirová terapie neléčí infekci HIV a nezabraňuje přenosu HIV na jiné osoby krví.

Raltegravir má relativně nízkou genetickou bariéru vůči rezistenci. Proto, pokud je to možné, musí se raltegravir podávat spolu se dvěma dalšími aktivními antiretrovirovými léky, aby se minimalizoval potenciál virologického selhání a vzniku rezistence (viz bod 5.1).

Při léčbě dosud neléčených pacientů jsou údaje z klinických studií o použití raltegraviru omezeny na použití v kombinaci se dvěma nukleotidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) (emtricitabinem a tenofovir–disoproxil–fumarátem).

## Deprese

Byly hlášeny deprese, včetně sebevražedných myšlenek a chování, zejména u pacientů s preexistujícími depresemi nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze. U pacientů s preexistujícími depresemi nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze je potřebná opatrnost.

## Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost raltegraviru u pacientů se závažnými základními poruchami jater nebyla stanovena. Raltegravir se tudíž musí u pacientů s těžkou poruchou funkce jater používat opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s dysfunkcí jater v anamnéze, včetně chronické hepatitidy, mají během kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt abnormalit jaterních funkcí, a musí být monitorováni podle standardního postupu. Pokud se u takových pacientů prokáže zhoršení jaterního onemocnění, musí se zvážit ukončení nebo přerušování léčby.

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií je zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

## Osteonekróza

Přestože je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi, vyšší body mass index), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

## Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) může vzniknout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků. Typicky byly takové reakce pozorovány během prvních týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantními příklady jsou cytomegalovirová retinitida, celková a/nebo lokální mykobakteriální infekce a pneumonie, kterou způsobuje *Pneumocystis jiroveci* (dříve známý jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli příznaky zánětu musí být zhodnoceny a v případě nutnosti musí být zahájena léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

## Antacida

Současné podávání raltegraviru s aluminiovými a magnesiiovými antacidy vedlo ke snížení hladin raltegraviru v plazmě. Současné podávání raltegraviru s aluminiovými a/nebo magnesiiovými antacidy se nedoporučuje (viz bod 4.5).

## Rifampicin

Při podávání raltegraviru spolu se silnými induktory uridindifosfátglukuronosyltransferázy (UGT) 1A1 (např. rifampicinu) je nutno postupovat opatrně. Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vliv na účinnost raltegraviru není znám. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nutné, může se u dospělých zvážit zdvojnásobení dávky raltegraviru. Ohledně současného podávání raltegraviru s rifampicinem pacientům mladším 18 let nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.5).

### Myopatie a rhabdomyolýza

Byly hlášeny myopatie a rhabdomyolýza. Podávejte s opatrností pacientům, kteří již v minulosti prodělali myopatii nebo rhabdomyolýzu nebo mají jakékoli predispozice včetně užívání jiných léčivých přípravků spojených s těmito stavy (viz bod 4.8).

### Těžké kožní a hypersenzitivní reakce

Těžké, potenciálně život ohrožující a fatální kožní reakce byly hlášeny u pacientů užívajících raltegravir, ve většině případů současně s jinými léčivými přípravky, s nimiž jsou takové reakce spojovány. Tyto reakce zahrnují případy Stevens–Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Rovněž byly hlášeny hypersenzitivní reakce, jež se vyznačovaly vyrážkou, konstitučními nálezy a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně selhání jater. Pokud se rozvinou známky nebo příznaky těžkých kožních reakcí nebo hypersenzitivních reakcí (včetně, mimo jiné, těžké vyrážky nebo vyrážky doprovázené horečkou, celkovou malátností, únavou, bolestmi svalů nebo kloubů, puchýři, orálními lézemi, konjunktivitidou, otokem obličeje, hepatitidou, eozinofilií, angioedémem), raltegravir a další podezřelá látka ihned vysad'te. Je nutno sledovat klinický stav, včetně jaterních aminotransferáz, a zahájit příslušnou léčbu. Prodlení při vysazování raltegraviru nebo jiných podezřelých látek po nástupu těžké vyrážky může vést k život ohrožující reakci.

### Vyrážka

U již dříve léčených pacientů, kterým byl podáván raltegravir spolu s darunavirem, se častěji vyskytla vyrážka ve srovnání s pacienty léčenými raltegravirem bez darunaviru nebo léčených darunavirem bez raltegraviru (viz bod 4.8).

### Fruktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje až 0,5 mg fruktózy v jednom sáčku. Fruktóza může poškodit zuby.

### Sacharóza

Tento léčivý přípravek obsahuje až 4,7 mg sacharózy v jednom sáčku. Sacharóza může poškodit zuby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

### Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje až 1,5 mg sorbitolu (E 420) v jednom sáčku. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie *in vitro* ukazují, že raltegravir není substrátem enzymů cytochromu P450 (CYP), neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A, neinhibuje UDP glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1 a 2B7, neindukuje CYP3A4 a neinhibuje transport zprostředkovaný P-glykoproteinem. Na základě těchto údajů se neočekává, že by raltegravir měl vliv na farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů nebo P-glykoproteinu.

Na základě studií *in vitro* a *in vivo* je raltegravir eliminován zejména metabolicky cestou glukuronidace zprostředkovanou UGT1A1.

Ve farmakokinetice raltegraviru byla pozorována značná inter- a intraindividuální variabilita.

#### Účinek raltegraviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Ve studiích interakcí neměl raltegravir klinicky významný účinek na farmakokinetiku etravirinu, maraviroku, tenofovir-disoproxil fumarátu, hormonálních kontraceptiv, methadonu, midazolamu nebo bocepreviru.

V některých studiích vedlo současné podávání raltegraviru s darunavirem k mírnému poklesu plazmatických koncentrací darunaviru; mechanismus tohoto účinku není znám. Vliv raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru však, zdá se, není klinicky významný.

#### Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku raltegraviru

Vzhledem k tomu, že je raltegravir primárně metabolizován pomocí UGT1A1, je třeba opatrnosti, pokud se raltegravir podává současně se silnými induktory UGT1A1 (např. rifampicinem). Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vliv na účinnost raltegraviru není znám. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nutné, může se u dospělých zvážit zdvojnásobení dávky raltegraviru. Ohledně současného podávání raltegraviru s rifampicinem pacientům mladším 18 let nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.4). Vliv jiných silných induktorů enzymů metabolizujících léčiva, jako jsou fenytoin a fenobarbital, na UGT1A1 není znám. Méně účinné induktory (např. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoidy, třezalka tečkovaná, pioglitazon) se s doporučenou dávkou raltegraviru používat mohou.

Současné podávání raltegraviru s léčivými přípravky známými jako potentní inhibitory UGT1A1 (např. atazanavir) může zvyšovat plazmatické hladiny raltegraviru. Méně potentní inhibitory UGT1A1 (např. indinavir, sachinavir) mohou plazmatické hladiny raltegraviru zvyšovat také, nicméně v porovnání s atazanavirem menší měrou. Kromě toho může plazmatické hladiny raltegraviru zvyšovat tenofovir-disoproxil fumarát, mechanismus tohoto účinku však není znám (viz tabulka 3). Z klinických hodnocení vyplývá, že velká část pacientů v optimalizovaných základních režimech užívala atazanavir a/nebo tenofovir-disoproxil fumarát, což jsou látky, které mají za následek zvýšení plazmatických hladin raltegraviru. Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů, kteří užívali atazanavir a/nebo tenofovir-disoproxil fumarát byl celkově podobný bezpečnostnímu profilu pacientů, kteří tato léčiva neužívali. Žádná úprava dávky proto není nutná.

Současné podávání raltegraviru s antacidy, která obsahují divalentní kationty kovů, může snižovat absorpci raltegraviru chelatací, což vede ke snížení plazmatických hladin raltegraviru. Užívání aluminiových a magneziových antacid během 6 hodin od podání raltegraviru významně snižovalo plazmatické hladiny raltegraviru. Proto se současné podávání raltegraviru s aluminiovými a/nebo magneziovými antacidy nedoporučuje. Současné podávání raltegraviru s antacidy na bázi uhličitanu vápenatého snižovalo plazmatické hladiny raltegraviru, nicméně tato interakce není považována za klinicky významnou. Proto při současném podávání raltegraviru s antacidy s obsahem uhličitanu vápenatého není nutná žádná úprava dávky.

Současné podávání raltegraviru s dalšími látkami, které zvyšují pH v žaludku (např. omeprazol a famotidin), může zvyšovat míru vstřebávání raltegraviru a vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám raltegraviru (viz tabulka 3). Bezpečnostní profily v podskupině pacientů fáze III klinických hodnocení, kteří užívali inhibitory protonové pumpy nebo antagonisty H<sub>2</sub>, byly srovnatelné s bezpečnostními profily pacientů, kteří tato antacida neužívali. Proto není při užívání inhibitorů protonové pumpy ani antagonistů H<sub>2</sub> úprava dávkování nutná.

Všechny studie interakcí byly provedeny u dospělých.

**Tabulka 3**

**Údaje o farmakokinetických interakcích**

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>ANTIRETROVIROTIKA</b>		
<i>Inhibitory proteázy (PI)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (inhibice UGT1A1)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (indukce UGT1A1)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (indukce UGT1A1)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<b>etravirin</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (indukce UGT1A1)  etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C <sub>12hod</sub> ↑ 17 % etravirin C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Úprava dávky raltegraviru ani etravirinu není nutná.
<i>Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
<b>tenofovir-disoproxil fumarát</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (mechanismus interakce není znám)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24hod</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Úprava dávky raltegraviru nebo tenofovir disoproxil–fumarátu není nutná.
<i>Inhibitory CCR5</i>		



Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>maravirok</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33%  (mechanismus interakce není znám)  maravirok AUC ↓ 14 % maravirok C <sub>12hod</sub> ↓ 10 % maravirok C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Úprava dávky raltegraviru ani maraviroku není nutná.
<b>HCV ANTIVIROTIKA</b>		
<i>Inhibitory proteázy NS3/4A (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (mechanismus interakce není znám)	Úprava dávky raltegraviru ani bocepreviru není nutná.
<b>ANTIMIKROBIÁLNÍ LÉČIVA</b>		
<i>Antimykobakteriální léčiva</i>		
<b>rifampicin</b> (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (indukce UGT1A1)	Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nezbytné, může se zvážit zdvojnásobení dávky raltegraviru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>SEDATIVA</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Úprava dávky raltegraviru ani midazolamu není nutná.  Tyto výsledky ukazují, že raltegravir není ani induktorem, ani inhibitorem CYP3A4, přičemž se tedy nepředpokládá, že by raltegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4.
<b>ANTACIDA NA BÁZI KATIONTŮ KOVŮ</b>		
<b>antacidum s hydroxidem hlinitým a hořečnatým</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 hodiny před raltegravirem</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 hodiny po raltegraviru</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 hodin před raltegravirem</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 hodin po raltegraviru</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chelatace kovových kationtů)	Antacida obsahující aluminium a magnesium redukuje hladiny raltegraviru v plazmě. Současné podávání raltegraviru s aluminiovými a magnesiiovými antacidy se nedoporučuje.
<b>antacidum s uhličitánem vápenatým</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chelatace kovových kationtů)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>Další KATIONTY KOVŮ</b>		
<b>Soli železa</b>	Předpokládá se: raltegravir AUC ↓  (chelatace kovových kationtů)	U současného podávání solí železa se předpokládá snížení plazmatické hladiny raltegraviru; užívání solí železa nejméně 2 hodiny od podání raltegraviru může umožnit omezení tohoto účinku.
<b>H<sub>2</sub> BLOKÁTORY A INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (zvýšená rozpustnost)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<b>famotidin</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12hod</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (zvýšená rozpustnost)	Úprava dávky raltegraviru není nutná.
<b>HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA</b>		
<b>ethinylestradiol</b> <b>norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	ethinylestradiol AUC ↓ 2 % ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Úprava dávky raltegraviru ani hormonálních kontraceptiv (založených na estrogeneru a/nebo progesteronu) není nutná.
<b>OPIOIDNÍ ANALGETIKA</b>		
<b>methadon</b> (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	methadon AUC ↔ methadon C <sub>max</sub> ↔	Úprava dávky raltegraviru ani methadonu není nutná.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje o používání raltegraviru ve formě granulí pro perorální suspenzi u těhotných žen. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádnou malformační toxicitu u expozice raltegraviru v dávce 400 mg užívaného dvakrát denně v prvním trimestru. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300-1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné zvýšené riziko fetoneonatalní toxicity u expozice raltegraviru v dávce 400 mg užívaného dvakrát denně ve druhém a/nebo třetím trimestru.

Raltegravir ve formě granulí pro perorální suspenzi má být užíván během těhotenství, pouze pokud očekávaný přínos převáží potenciální riziko pro plod. Doporučení pro dávkování viz bod 4.2.

##### *Antiretrovirový registr těhotných*

K monitorování účinků na matku/plod u pacientek, u kterých došlo k neúmyslnému podání raltegraviru během těhotenství, byl vytvořen antiretrovirový registr těhotných. Lékaři jsou vyzýváni, aby pacientky do tohoto registru hlásili.

Zpravidla je při rozhodování o nasazení antiretrovirotik k léčbě infekce HIV u těhotných žen, a v důsledku toho ke snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence, nutno při posuzování bezpečnosti pro plod vzít v potaz údaje získané na zvířatech a klinické zkušenosti u těhotných žen.

### Kojení

Raltegravir/metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka v takovém množství, že účinky na kojené novorozence/děti jsou pravděpodobné. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování raltegraviru/metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

### Fertilita

U samečů ani samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu při dávkách až 600 mg/kg/den, které vedly k trojnásobné expozici v porovnání s expozicí při doporučeném dávkování u lidí.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

U některých pacientů byla během léčby režimy zahrnujícími podávání raltegraviru hlášena závrať. Závrať může u některých pacientů mít vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

V randomizovaných klinických hodnoceních byl po dobu až 96 týdnů podáván raltegravir v dávce 400 mg dvakrát denně v kombinaci s fixním nebo optimalizovaným základním režimem dosud neléčeným (n=547) a již léčeným (n=462) dospělým. Dalších 531 dosud neléčených dospělých dostávalo po dobu až 96 týdnů raltegravir v dávce 1 200 mg jednou denně s emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem. Viz bod 5.1.

V průběhu léčby byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolesti hlavy, nauzea a bolesti břicha. Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem byly syndrom rekonstituce imunitního systému a vyrážka. V klinických hodnoceních byl podíl ukončení léčby raltegravirem v důsledku nežádoucích účinků 5 % nebo méně.

Po uvedení raltegraviru na trh v dávce 400 mg dvakrát denně byla jako závažný nežádoucí účinek hlášena rhabdomyolýza s frekvencí méně časté.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které investigátoři považovali za související s raltegravirem (samotným nebo v kombinaci s jinými ART), stejně jako nežádoucí účinky zjištěné v postmarketingovém sledování, jsou uvedeny dále podle třídy orgánových systémů. Četnosti jsou definovány jako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky raltegraviru (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)</b>
Infekce a infestace	Méně časté	genitální herpes, folikulitida, gastroenteritida, herpes simplex, infekce způsobená herpetickými viry, herpes zoster, chřipka, absces mizních uzlin, molluscum contagiosum, nazofaryngitida, infekce horních dýchacích cest
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	kožní papilom
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	anémie, anémie z nedostatku železa, bolestivé lymfatické uzliny, lymfadenopatie, neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	imunitní rekonstituční syndrom, hypersenzitivita na lék, hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	snížená chuť k jídlu
	Méně časté	kachexie, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hyperlipidemie, hyperfagie, zvýšená chuť k jídlu, polydipsie, poruchy distribuce tělesného tuku
Psychiatrické poruchy	Časté	abnormální sny, insomnie, noční můry, abnormální chování, deprese
	Méně časté	duševní porucha, sebevražedný pokus, úzkost, stav zmatenosti, depresivní nálada, závažná deprese, středně závažná insomnie, změny nálady, panická ataka, porucha spánku, sebevražedné představy, sebevražedné chování (zejména u pacientů s psychiatrickým onemocněním v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Časté	závrať, bolest hlavy, psychomotorická hyperaktivita
	Méně časté	amnézie, syndrom karpálního tunelu, kognitivní porucha, poruchy pozornosti, posturální závrať, dysgeuzie, hypersomnie, hypestezie, letargie, poruchy paměti, migréna, periferní neuropatie, parestezie, somnolence, tenzní typ bolesti hlavy, tremor, nízká kvalita spánku
Poruchy oka	Méně časté	zhoršené vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
	Méně časté	tinitus
Srdeční poruchy	Méně časté	palpitace, sinusová bradykardie, ventrikulární extrasystoly
Cévní poruchy	Méně časté	návaly horka, hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	dysfonie, epistaxe, nazální kongesce

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky raltegraviru (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)
Gastrointestinální poruchy	Časté  Méně časté	břišní distenze, bolest břicha, průjem, flatulence, nauzea, zvracení, dyspepsie  gastritida, břišní diskomfort, bolest horní poloviny břicha, napětí břicha, anorektální diskomfort, zácpa, sucho v ústech, diskomfort v epigastriu, erozivní duodenitida, říhání, refluxní choroba jícnu, gingivitida, glositida, odynofagie, akutní pankreatitida, peptický vřed, rektální krvácení
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	hepatitida, steatóza jater, alkoholická hepatitida, selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté  Méně časté	vyrážka  akné, alopecie, akneiformní dermatitida, suchá kůže, erytém, pohubnutí v obličeji, hyperhidróza, lipoatrofie, získaná lipodystrofie, lipohypertrofie, noční pocení, prurigo, pruritus, generalizovaný pruritus, makulární vyrážka, makulo-papulární vyrážka, svědicí vyrážka, kožní léze, kopřivka, xerodermie, Stevens–Johnsonův syndrom, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	artralgie, artritida, bolest zad, bolesti v boku, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest krku, osteopenie, bolesti v končetinách, tendinitida, rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	renální selhání, nefritida, nefrolitiáza, nykturie, renální cysta, porucha funkce ledvin, tubulointersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	erektilní dysfunkce, gynekomastie, příznaky menopauzy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté  Méně časté	astenie, únava, pyrexie  hrudní diskomfort, zimnice, edém obličeje, zvýšené ukládání tukové tkáň, pocit roztřesenosti, malátnost, rezistence v submandibulární oblasti, periferní edém, bolest

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky raltegraviru (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)
Vyšetření	Časté  Méně časté	zvýšení alaninaminotransferázy, atypické lymfocyty, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení krevních triacylglycerolů, zvýšení lipázy, zvýšení sérové pankreatické amylázy  snížení absolutního počtu neutrofilů, zvýšení alkalické fosfatázy, pokles albuminu v krvi, zvýšení sérové amylázy, zvýšení sérového bilirubinu, zvýšení cholesterolu v krvi, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení glykemie, zvýšení dusíku močoviny v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy, zvýšení glykemie nalačno, přítomnost glukózy v moči, zvýšení HDL, zvýšení INR, zvýšení LDL, pokles počtu trombocytů, pozitivní test na erytrocyty v moči, zvětšení obvodu pasu, přírůstek tělesné hmotnosti, pokles počtu leukocytů
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	náhodné předávkování

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů již dříve léčených i u pacientů dosud neléčených, kterým byl podáván raltegravir spolu s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky, byly hlášeny maligní tumory. Jednalo se o výskyt a typy specifických nádorů, které se očekávají v populaci s vysokou imunodeficiencí. Riziko vzniku maligních tumorů v těchto studiích bylo ve skupinách léčených raltegravirem a ve skupinách léčených komparátory podobné.

U pacientů léčených raltegravirem byly pozorovány laboratorní abnormality kreatinkinázy 2. - 4. stupně. Byly hlášeny myopatie a rhabdomyolýza. U pacientů, kteří mají myopatii nebo rhabdomyolýzu v anamnéze nebo mají predispoziční faktory, včetně užívání jiných léčivých přípravků spojených s těmito stavy, je třeba při užívání opatrnosti (viz bod 4.4).

Případy osteonekrózy byly hlášeny především u pacientů s obecně uznávanými rizikovými faktory, s pokročilým HIV onemocněním nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Četnost výskytu není známa (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART, combination antiretroviral therapy) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Každý z následujících klinických nežádoucích účinků se vyskytl nejméně jednou v závažné formě: genitální herpes, anémie, imunitní rekonstituční syndrom, deprese, duševní porucha, sebevražedný pokus, gastritida, hepatitida, selhání ledvin, náhodné předávkování.

V klinických hodnoceních u již dříve léčených pacientů byla vyrážka, bez ohledu na příčinnou souvislost, pozorována častěji u režimů zahrnujících raltegravir a darunavir v porovnání s režimy zahrnujícími raltegravir bez darunaviru nebo darunavir bez raltegraviru. Vyrážka považovaná investigátorem za související s léčivem se vyskytovala s podobnou četností. Četnosti výskytu vyrážky seřazené dle expozice (všechny příčiny) byly 10,9; 4,2, respektive 3,8 na 100 paciento-roků; a u vyrážky související s léčivem byly 2,4; 1,1, respektive 2,3 na 100 paciento-roků. Vyrážky

pozorované v klinických hodnoceních byly mírné až středně závažné a nevedly k vysazení léčby (viz bod 4.4).

#### *Pacienti s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo virem hepatitidy C*

V klinických hodnoceních bylo 79 pacientů koinfikovaných hepatitidou B, 84 koinfikovaných virem hepatitidy C a 8 pacientů koinfikovaných virem hepatitidy B a C, kteří byli léčeni raltegravirem v kombinaci s dalšími léčivými protivi HIV-1. Celkově byl bezpečnostní profil raltegraviru u pacientů s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů bez koinfekce virem hepatitidy B a/nebo virem hepatitidy C, i když míry abnormalit AST a ALT byly u podskupiny s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C poněkud vyšší.

U již dříve léčených pacientů se laboratorní abnormality 2. stupně nebo vyššího, které znamenaly zhoršení stupně abnormality AST, ALT nebo celkového bilirubinu oproti výchozí hodnotě, se po 96 týdnech objevily u 29 %, 34 %, respektive 13 % koinfikovaných pacientů léčených raltegravirem, ve srovnání s 11 %, 10 % respektive 9 % všech ostatních pacientů léčených raltegravirem. U dosud neléčených pacientů se laboratorní abnormality stupně 2 nebo vyššího, které znamenaly zhoršení stupně abnormality AST, ALT nebo celkového bilirubinu oproti výchozí hodnotě, se po 240 týdnech objevily u 22 %, 44 %, respektive 17 % koinfikovaných pacientů léčených raltegravirem, ve srovnání s 13 %, 13 % a 5 % všech ostatních pacientů léčených raltegravirem.

#### Pediatrická populace

##### *Děti a dospívající ve věku 2 až 18 let*

Raltegravir byl v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky hodnocen ve studii IMPAACT P1066 u 126 dětí a dospívajících, již dříve léčených antiretrovirovými léky, ve věku 2 až 18 let infikovaných HIV-1 (viz body 5.1 a 5.2). Ze 126 pacientů 96 dostávalo doporučenou dávku raltegraviru.

U těchto 96 dětí a dospívajících byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků souvisejících s léčivem ve 48. týdnu srovnatelné s frekvencí, typem a závažností nežádoucích účinků pozorovaných u dospělých.

U jednoho pacienta se vyskytly s léčivem související klinické nežádoucí účinky 3. stupně spočívající v psychomotorické hyperaktivitě, abnormálním chování a insomnie; u jednoho pacienta se vyskytla s léčivem související závažná alergická vyrážka 2. stupně.

U jednoho pacienta se vyskytly s léčivem související laboratorní abnormality, AST 4. stupně a ALT 3. stupně, jež byly považovány za závažné.

##### *Kojenci a batolata ve věku 4 týdny až méně než 2 roky*

Raltegravir byl v rámci studie IMPAACT P1066 rovněž hodnocen u 26 kojenců a batolat ve věku 4 týdny až méně než 2 roky infikovaných HIV-1, a to v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami (viz body 5.1 a 5.2).

U těchto 26 kojenců a batolat byly frekvence, typy a závažnost nežádoucích účinků souvisejících s léčivem do 48. týdne studie srovnatelné s frekvencí, typy a závažnostmi pozorovanými u dospělých.

U jednoho pacienta se vyskytla s léčivem související závažná alergická vyrážka 3. stupně, která vedla k vysazení léčby.

##### *Novorozenci vystavení infekci HIV-1*

Ve studii IMPAACT P1110 (viz bod 5.2) byli k zařazení do studie vhodní novorozenci a kojenci narození nejméně ve 37. týdnu gestačního věku s tělesnou hmotností nejméně 2 kg.

Šestnáct novorozenců dostalo v prvních 2 týdnech života 2 dávky přípravku Isentress a 26 novorozenců bylo léčeno 6 týdnů každodenním podáváním; všichni byli následně pozorováni 24 týdnů. Nedošlo k žádným s léčivem souvisejícím klinickým nežádoucím účinkům a došlo ke třem s léčivem souvisejícím laboratorním nežádoucím účinkům (jedna přechodná neutropenie stupně 4 u subjektu léčeného preventivní terapií obsahující zidovudin bránící přenosu z matky na dítě



(PMTCT) a dvě zvýšení bilirubinu (jedno stupně 1 a jedno stupně 2), jež byly považovány za nezávažné a nevyžadující specifickou léčbu).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Nejsou k dispozici žádné specifické informace o léčbě předávkování raltegravirem.

V případě předávkování je vhodné použít obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit nevstřebaný materiál z gastrointestinálního traktu, využít klinický monitoring (včetně pořízení elektrokardiogramu), a v případě potřeby zavést podpůrnou léčbu. Je třeba vzít v úvahu, že raltegravir je pro klinické použití k dispozici ve formě draselné soli. Není známo, do jaké míry se raltegravir může dialyzovat.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory integrázy, ATC kód: J05AJ01.

#### Mechanismus účinku

Raltegravir je inhibitor přenosu řetězce integrázou, který je aktivní proti viru lidské imunodeficiencie (HIV-1). Raltegravir inhibuje katalytickou aktivitu integrázy, což je enzym zakódovaný v HIV, který je potřebný k replikaci viru. Inhibice integrázy zabraňuje kovalentní inzerci nebo integraci genomu HIV do genomu hostitelské buňky. Genomy HIV, u kterých selže integrace, nemohou řídit produkci nových infekčních virových částic, a tak inhibice integrace zabraňuje propagaci virové infekce.

#### Antivirová aktivita *in vitro*

Raltegravir v koncentracích  $31 \pm 20$  nM působil 95% inhibicí ( $IC_{95}$ ) replikace HIV-1 (ve srovnání s neléčenou, virem infikovanou kulturou) v lidských T-lymfoidních buněčných kulturách infikovaných H9IIIB variantou HIV-1 adaptovanou na buněčnou linii. Kromě toho raltegravir inhiboval replikaci viru v kulturách mitogenem aktivovaných lidských mononukleocytů z periferní krve infikovaných různorodými, primárně klinickými izoláty HIV-1, včetně izolátů z 5 non-B podtypů a izolátů rezistentních vůči inhibitorům reverzní transkriptázy a inhibitorům proteázy. V jednocyklovém infekčním stanovení inhiboval raltegravir při hodnotách  $IC_{50}$  v rozmezí od 5 do 12 nM infekci 23 izoláty HIV, které představovaly 5 non-B podtypů a 5 obíhajících rekombinantních forem.

## Rezistence

Většina virů izolovaných od pacientů, u nichž raltegravir selhával, měla rezistenci na raltegravir vysokého stupně vyplývající z výskytu dvou nebo více mutací v integráze. Většina měla mutaci signatury na aminokyselině 155 (N155 změněna na H), na aminokyselině 148 (Q148 změněna na H, K nebo R) nebo na aminokyselině 143 (Y143 změněna na H, C nebo R) spolu s jednou nebo více dalšími mutacemi integrázy (např. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Tyto mutace signatury snižují citlivost viru na raltegravir a přidání dalších mutací vede k dalšímu snížení citlivosti na raltegravir. Faktory, které snižovaly pravděpodobnost rozvoje rezistence, zahrnovaly nižší virovou nálož a používání dalších antiretrovirových léčiv. Mutace vedoucí k rezistenci na raltegravir obecně rovněž vedou k rezistenci vůči inhibitoru přenosu řetězce integrázou elvitegraviru. Mutace na aminokyselině 143 vedou k výraznější rezistenci na raltegravir než na elvitegravir, přičemž mutace E92Q vede k výraznější rezistenci na elvitegravir, než na raltegravir. Víry nesoucí mutaci na aminokyselině 148, spolu s jednou nebo více dalšími mutacemi vedoucími k rezistenci na raltegravir, mohou rovněž mít klinicky významnou rezistenci vůči dolutegraviru.

## Klinické zkušenosti

Důkaz účinnosti raltegraviru byl založen na analýzách údajů z období 96 týdnů ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnocení (BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2, protokoly 018 a 019) s dospělými pacienty infikovanými HIV-1, kteří byli již dříve léčeni antiretrovirovými léčivy, a na analýze údajů z období 240 týdnů randomizovaného, dvojitě zaslepeného, aktivním komparátorem kontrolovaného klinického hodnocení (STARTMRK, protokol 021) s dospělými pacienty infikovanými HIV-1, kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirovými léčivy.

## Účinnost

### *Již dříve léčení dospělí pacienti*

Studie BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 (multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie) hodnotily bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denně proti placebo v kombinaci s optimalizovanou základní léčbou (OBT) u pacientů infikovaných HIV, ve věku 16 let a starších, s dokumentovanou rezistencí na nejméně jeden lék v každé ze 3 tříd (NRTI, NNRTI, PI) antivirové léčby. Před randomizací zvolil investigátor OBT na základě dosavadní léčby pacienta, stejně jako na základě výchozího testování genotypové a fenotypové virové rezistence.

Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a výchozí charakteristiky byly u skupin léčených raltegravirem 400 mg dvakrát denně a skupiny léčené placebem srovnatelné. Medián pacienty dříve užívaných antiretrovirotik byl 12 po medián 10 let. Při OBT byl medián použitých antiretrovirotik (ART) 4.

### *Výsledky analýz po 48 a 96 týdnech*

Trvalé výsledky (48. a 96. týden) u pacientů léčených doporučenou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denně ze sloučených studií BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 jsou uvedeny v tabulce 4.

**Tabulka 4**  
**Výsledky účinnosti ve 48. a 96. týdnu**

Sloučené studie BENCHMRK 1 a 2	48 týdnů		96 týdnů	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Procento HIV-RNA &lt; 400 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopií/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Skóre citlivosti (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 a více	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Procento HIV-RNA &lt; 50 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopií/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Skóre citlivosti (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 a více	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
<b>Průměrná hodnota změny počtu CD4 (95% CI), buněk/mm<sup>3</sup></b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Výchozí charakteristiky <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopií/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Skóre citlivosti (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 a více	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Pacienti, kteří léčbu nedokončili se počítají jako neúspěch: pacienti, kteří předčasně léčbu ukončí, se dále počítají jako neúspěch. Hlásí se procento pacientů s odpovědí a odpovídajícím 95% intervalem spolehlivosti (CI).

<sup>‡</sup> Pro analýzu pomocí prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 400 a 50 kopií/ml. Pro průměrnou hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

<sup>§</sup> Skóre genotypové citlivosti (GSS, Genotypic Sensitivity Score) bylo definováno jako celkový počet perorálních antivirotik v optimalizované základní léčbě (OBT), vůči nimž izolát viru z pacienta na základě testu genotypové rezistence vykázal genotypovou citlivost. Použití enfuvirtidu v OBT u pacientů enfuvirtidem dosud neléčených bylo počítáno jako jedno aktivní léčivo v OBT. Podobně bylo použití darunaviru v OBT u pacientů darunavirem dosud neléčených počítáno jako jedno aktivní léčivo v OBT.

Raltegravir dosáhl virologických odpovědí (za použití přístupu „nedokončil = selhání“) HIV RNA < 50 kopií/ml u 61,7 % pacientů v 16. týdnu, u 62,1 % ve 48. týdnu a u 57,0 % v 96. týdnu. U některých pacientů se mezi 16. a 96. týdnem vyskytlo opakované zvýšení počtu virů. Faktory související se selháním zahrnují vysokou výchozí virovou nálož a OBT, která nezahrnovala alespoň jednu silně účinnou léčivou látku.

#### *Převedení na raltegravir*

Studie SWITCHMRK 1 a 2 (Protokoly 032 a 033) hodnotily pacienty infikované HIV, kterým byla podávána supresivní (screening HIV RNA < 50 kopií/ml; stabilní režim > 3 měsíce) léčba lopinavirem 200 mg (+) ritonavirem 50 mg 2 tablety dvakrát denně plus alespoň 2 nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, a kteří byli randomizováni v poměru 1:1 do pokračovací léčby lopinavirem (+) ritonavirem, 2 tablety dvakrát denně (n = 174 u studie SWITCHMRK 1 a n = 178 u studie SWITCHMRK 2) nebo léčby, kde byl lopinavir (+) ritonavir nahrazen raltegravirem 400 mg dvakrát denně (n = 174 u studie SWITCHMRK 1 a n = 176 u studie SWITCHMRK 2). Pacienti s předchozím virologickým selháním v anamnéze nebyli vyloučeni a počet předchozích antiretrovirových terapií nebyl omezen.

Tyto studie byly ukončeny po primární analýze účinnosti ve 24. týdnu, protože nebyla prokázána non–inferiorita raltegraviru v porovnání s kombinací lopinavir (+) ritonavir. V obou studiích byla ve 24. týdnu suprese HIV RNA na méně než 50 kopií/ml udržena u 84,4 % pacientů ve skupině léčené raltegravirem v porovnání s 90,6 % pacientů ve skupině léčené kombinací lopinavir (+) ritonavir, (pacienti, kteří léčbu nedokončili byli považováni za pacienty, u nichž léčba selhala). Ohledně potřeby podávat raltegravir s dalšími dvěma aktivními léčivými viz bod 4.4.

#### *Dosud neléčení dospělí pacienti*

Studie STARTMRK (multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivním komparátorem kontrovaná studie) hodnotila bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denně v porovnání s efavirenzem 600 mg před spaním, v kombinaci s emtricitabinem (+) tenofovir-disoproxil fumarátem, při léčbě dosud neléčených pacientů infikovaných HIV s HIV RNA > 5 000 kopií/ml. Randomizace byla stratifikována screenem hladiny HIV RNA ( $\leq 50\,000$  kopií/ml; a > 50 000 kopií/ml) a infekcí virem hepatitidy B nebo C (pozitivní nebo negativní).

Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a výchozí charakteristiky byly u skupiny léčené raltegravirem 400 mg dvakrát denně a u skupiny léčené efavirenzem 600 mg před spaním srovnatelné.

#### *Výsledky analýz po 48 a 240 týdnech*

S ohledem na primární kritérium hodnocení účinnosti, byl podíl pacientů, kteří ve 48. týdnu dosáhli HIV RNA < 50 kopií/ml, 241/280 (86,1 %) ve skupině léčené raltegravirem a 230/281 (81,9 %) ve skupině léčené efavirenzem. Rozdíl mezi léčbami (raltegravir – efavirenz) byl 4,2 % s 95% intervalem spolehlivosti (-1,9; 10,3), což vede k závěru, že raltegravir není horší než efavirenz (p-hodnota pro non–inferioritu < 0,001). Ve 240. týdnu byl rozdíl mezi léčbami (raltegravir – efavirenz) 9,5 % s 95% intervalem spolehlivosti (1,7; 17,3). Výsledky léčby po 48 a 240 týdnech u pacientů léčených doporučenou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denně ze studie STARTMRK jsou uvedeny v tabulce 5.

**Tabulka 5**  
**Výsledky účinnosti ve 48. a 240. týdnu**

Studie STARTMRK	48 týdnů		240 týdnů	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)
<b>Procento HIV-RNA &lt; 50 kopií/ml (95% CI)</b>				
Všichni pacienti <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Výchozí charakteristika <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopií/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtyp viru Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtyp viru non-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>Průměrná hodnota změny počtu buněk CD4 (95% CI), buněk/mm<sup>3</sup></b>				
Všichni pacienti <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Výchozí charakteristika <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopií/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 a ≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtyp viru Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Podtyp viru non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

<sup>†</sup> Pacient, který studii nedokončil je počítán jako neúspěch: pacienti, kteří účast předčasně ukončili, jsou dále započtení jako neúspěch. Je hlášeno procento pacientů s odpovědí a souvisejícím 95% intervalem spolehlivosti (CI).

<sup>‡</sup> Pro analýzu podle prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 50 a 400 kopií/ml. Pro průměrnou hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

Poznámky: analýza je založena na všech dostupných údajích.  
Raltegravir a efavirenz byly podávány s emtricitabinem (+) tenofovir-disoproxil fumarátem.

### *Pediatrická populace*

#### *Děti a dospívající ve věku 2 až 18 let*

Studie IMPAACT P1066 je otevřenou, multicentrickou studií fáze I/II s cílem vyhodnotit farmakokinetický profil, bezpečnost, snášenlivost a účinnost raltegraviru u dětí infikovaných HIV. Do této studie bylo zařazeno 126 již dříve léčených dětí a dospívajících ve věku 2 až 18 let. Pacienti byli

stratifikování podle věku, přičemž napřed se zařazovali dospívající a poté postupně mladší děti. Pacientům se podával raltegravir ve formě buď 400 mg tablet (6 až 18 let věku) nebo žvýkacích tablet (2 až méně než 12 let věku). Raltegravir se podával s optimalizovaným základním režimem.

Počáteční fáze stanovení dávky zahrnovala intenzivní farmakokinetické hodnocení. Volba dávky byla založena na dosažení podobné plazmatické expozice raltegraviru a minimálních koncentrací, jaké se pozorují u dospělých, a na přijatelné krátkodobé bezpečnosti. Po stanovení dávky byli zařazeni další pacienti s cílem vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost, snášenlivost a účinnost. Ze 126 pacientů 96 dostávalo doporučenou dávku raltegraviru (viz bod 4.2).

**Tabulka 6**  
**Výchozí charakteristiky a výsledky účinnosti ve 24. a 48. týdnu studie IMPAACT P1066 (2 až 18 let věku)**

Parametr	Populace s finální dávkou	
	N = 96	
<b>Demografické charakteristiky</b>		
Věk (roky), medián [rozmezí]	13 [2 – 18]	
Mužské pohlaví	49 %	
Rasa		
Bělošská	34 %	
Černošská	59 %	
<b>Výchozí charakteristiky</b>		
RNA HIV-1 v plazmě (log <sub>10</sub> kopií/ml), průměrná hodnota [rozmezí]	4,3 [2,7 – 6]	
Počet buněk CD4 (buněk/mm <sup>3</sup> ), medián [rozmezí]	481 [0 – 2361]	
Procento CD4, medián [rozmezí]	23,3 % [0 – 44]	
RNA HIV-1 > 100 000 kopií/ml	8 %	
CDC HIV kategorie B nebo C	59 %	
<b>Předchozí použitá antiretrovirová terapie dle třídy</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
<b>Odpověď*</b>	<b>24. týden</b>	<b>48. týden</b>
Dosaženo ≥ 1 log <sub>10</sub> pokles RNA HIV z výchozích hodnot nebo < 400 kopií/ml	72 %	79 %
Dosaženo < 50 kopií/ml RNA HIV	54 %	57 %
Průměrná hodnota vzestupu výchozího počtu buněk CD4 (%)	119 buněk/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 buněk/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

*Kojenci a batolata ve věku 4 týdny až méně než 2 roky*

Studie IMPAACT P1066 rovněž zahrnovala kojence a batolata ve věku 4 týdny až méně než 2 roky infikované HIV, kteří předtím dostávali antiretrovirovou léčbu buď jako profylaxi k zabránění přenosu z matky na dítě a/nebo jako kombinovanou antiretrovirovou terapii k léčbě infekce HIV. Raltegravir byl podáván jako granule pro perorální suspenzi bez ohledu na příjem potravy v kombinaci s optimalizovaným základním režimem, který zahrnoval lopinavir a ritonavir u dvou třetin pacientů.

**Tabulka 7**

**Výchozí charakteristiky a výsledky účinnosti ve 24. a 48. týdnu studie IMPAACT P1066 (věk 4 týdny až méně než 2 roky)**

Parametr	N = 26	
<b>Demografické charakteristiky</b>		
Věk (týdny), medián [rozmezí]	28 [4 – 100]	
Mužské pohlaví	65 %	
<b>Rasa</b>		
Bělošská	8 %	
Černošská	85 %	
<b>Výchozí charakteristiky</b>		
RNA HIV-1 v plazmě (log <sub>10</sub> kopií/ml), průměrná hodnota [rozmezí]	5,7 [3,1 – 7]	
Počet buněk CD4 (buněk/mm <sup>3</sup> ), medián [rozmezí]	1400 [131 – 3648]	
Procento CD4, medián [rozmezí]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
RNA HIV-1 > 100 000 kopií/ml	69 %	
CDC HIV kategorie B nebo C	23 %	
<b>Předchozí použitá antiretrovirová terapie dle třídy</b>		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
<b>Odpověď</b>	<b>24. týden</b>	<b>48. týden</b>
Dosaženo ≥ 1 log <sub>10</sub> pokles RNA HIV z výchozích hodnot nebo < 400 kopií/ml	91 %	85 %
Dosaženo < 50 kopií/ml RNA HIV	43 %	53 %
Průměrná hodnota vzestupu výchozího počtu buněk CD4 (%)	500 buněk/mm <sup>3</sup> (7,5 %)	492 buněk/mm <sup>3</sup> (7,8 %)
<b>Virologické selhání</b>	<b>24. týden</b>	<b>48. týden</b>
Non-respondéři	0	0
Rebound fenomén	0	4
Počet s dostupným genotypem *	0	2

\*jeden pacient měl mutaci na 155. pozici.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Jak se ukázalo u zdravých dobrovolníků užívajících jednorázové perorální dávky raltegraviru nalačno, raltegravir se rychle absorbuje s  $t_{max}$  přibližně 3 hodiny po podání dávky. AUC a  $C_{max}$  raltegraviru se zvyšuje úměrně dávce v rozmezí dávek 100 mg až 1 600 mg.  $C_{12\text{ hod}}$  raltegraviru se zvyšuje úměrně dávce v rozmezí dávek 100 mg až 800 mg a zvyšuje nepatrně méně než je úměrné dávce v rozmezí dávek 100 mg až 1 600 mg. Proporcionalita dávek nebyla u pacientů stanovena.

Při podávání dvakrát denně se farmakokinetického ustáleného stavu dosáhne rychle, během přibližně prvních 2 dnů podávání. Dochází jen k malé až nulové kumulaci v AUC a  $C_{max}$  a je prokázána mírná kumulace v  $C_{12\text{ hod}}$ . Absolutní biologická dostupnost raltegraviru nebyla stanovena.

Raltegravir může být podáván s jídlem nebo bez jídla. Raltegravir byl podáván bez ohledu na jídlo v pivotních studiích bezpečnosti a účinnosti u HIV-pozitivních pacientů. Opakované podávání raltegraviru následně po středně tučném jídle nevedlo ke klinicky významné změně AUC raltegraviru, se zvýšením o 13 % oproti podávání nalačno. Hodnota  $C_{12 \text{ hod}}$  raltegraviru byla o 66 % vyšší a hodnota  $C_{\text{max}}$  byla o 5 % vyšší následně po středně tučném jídle ve srovnání s podáním nalačno. Podávání raltegraviru následně po vysoce tučném jídle zvýšilo hodnotu AUC a  $C_{\text{max}}$  přibližně 2násobně a hodnotu  $C_{12 \text{ hod}}$  4,1násobně. Podávání raltegraviru následně po nízkotučném jídle snížilo AUC o 46 % a  $C_{\text{max}}$  o 52 %; hodnota  $C_{12 \text{ hod}}$  byla v podstatě nezměněna. Zdá se, že jídlo zvyšuje farmakokinetickou variabilitu oproti podávání nalačno.

Ve farmakokinetice raltegraviru byla celkově pozorována značná variabilita. Pro zjištěnou  $C_{12 \text{ hod}}$  ve studiích BENCHMRK 1 a 2 byl variační koeficient (CV, coefficient of variation) pro interindividuální variabilitu = 212 % a CV pro intraindividuální variabilitu = 122 %. Příčiny variability mohou zahrnovat rozdíly v současném podávání s jídlem a současně užívané léky.

### Distribuce

Raltegravir se v rozsahu koncentrací od 2 do 10  $\mu\text{M}$  váže na bílkoviny lidské plazmy přibližně z 83 %. Raltegravir snadno přecházel přes placentu u potkanů, ale nepenetroval ve znatelné míře do mozku.

Ve dvou studiích u pacientů infikovaných HIV-1, kterým se podával raltegravir v dávce 400 mg dvakrát denně, byl raltegravir okamžitě detekován v cerebrospinální tekutině. V první studii (n = 18) byl medián koncentrace v cerebrospinální tekutině 5,8 % (rozmezí 1 až 53,5 %) odpovídající plazmatické koncentrace. Ve druhé studii (n = 16) byl medián koncentrací v cerebrospinální tekutině 3 % (rozmezí 1 až 61 %) odpovídající plazmatické koncentrace. Tyto mediánové podíly jsou přibližně 3krát až 6krát nižší než volná frakce raltegraviru v plazmě.

### Biotransformace a vylučování

Zdánlivý terminální poločas raltegraviru je přibližně 9 hodin, s kratší  $\alpha$ -fází poločasu (~1 hodina), která je odpovědná za větší část AUC. Po perorálním podání radioaktivně značeného raltegraviru se přibližně 51 % dávky vyloučilo stolicí a 32 % močí. Ve stolici byl přítomen pouze raltegravir, který je většinou zřejmě derivován z hydrolyzy glukuronidu raltegraviru vylučovaného žlučí, jak bylo pozorováno u druhů použitých v preklinických studiích. V moči byly zjištěny dvě složky, jmenovitě raltegravir a glukuronid raltegraviru, odpovídající přibližně 9 %, resp. 23 % dávky. Většina cirkulujícího množství byl raltegravir, který představoval přibližně 70 % celkové radioaktivity; zbývající radioaktivita v plazmě představovala glukuronid raltegraviru. Studie s chemickými inhibitory selektivními vůči izoformám a s UDP-glukuronosyltransferázami (UGT) exprimovanými z cDNA ukazují, že UGT1A1 je hlavním enzymem odpovědným za tvorbu glukuronidu raltegraviru. Údaje tedy ukazují, že hlavním mechanismem vylučování raltegraviru u člověka je glukuronidace zprostředkovaná UGT1A1.

#### *Polymorfismus UGT1A1*

Při srovnání 30 jedinců s genotypem \*28/\*28 s 27 jedinci s genotypem divokého typu byl poměr geometrického průměru (90% CI) AUC 1,41 (0,96; 2,09) a poměr geometrického průměru  $C_{12 \text{ hod}}$  1,91 (1,43; 2,55). U jedinců se sníženou aktivitou UGT1A1, která je důsledkem genetického polymorfismu, se nepovažuje za nutné upravit dávku.



## Zvláštní populace

### Pediatrická populace

Na základě studie porovnávající lékové formy u zdravých dospělých dobrovolníků žvýkáci tablety a granule pro perorální suspenzi mají vyšší biologickou dostupnost v porovnání se 400mg tabletami. V této studii vedlo podání žvýkáci tablety s vysoce tučným jídlem k průměrně 6% poklesu AUC, 62% poklesu  $C_{max}$  a 188% vzestupu  $C_{12hod}$  v porovnání s podáním nalačno. Podání žvýkáci tablety s vysoce tučným jídlem nemá na farmakokinetiku raltegraviru vliv v klinicky významné míře a žvýkáci tabletu lze podávat bez ohledu na jídlo. Vliv potravy na lékovou formu granule pro perorální suspenzi nebyl hodnocen.

Tabulka 8 uvádí farmakokinetické parametry 400mg tablety, žvýkáci tablety a granulí pro perorální suspenzi podle tělesné hmotnosti.

**Tabulka 8**

**Farmakokinetické parametry raltegraviru ve studii IMPAACT P1066 po podání dávek uvedených v bodě 4.2**

Tělesná hmotnost	Léková forma	Dávka	N*	Geometrická průměrná hodnota (%CV†) AUC <sub>0-12hod</sub> (μM•hr)	Geometrická průměrná hodnota (%CV†) C <sub>12hod</sub> (nM)
≥ 25 kg	Potahovaná tableta	400 mg dvakrát denně	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Žvýkáci tableta	Dávkování založené na tělesné hmotnosti, viz dávkovací tabulky pro žvýkáci tabletu	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 až méně než 25 kg	Žvýkáci tableta	Dávkování založené na tělesné hmotnosti, viz dávkovací tabulky pro žvýkáci tabletu	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 až méně než 20 kg	Perorální suspenze	Dávkování založené na tělesné hmotnosti, viz dávkovací tabulky pro granule pro perorální suspenzi	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\* Počet pacientů s výsledky intenzivního farmakokinetického hodnocení na konečně doporučené dávce.  
† Geometrický variační koeficient.

### Novorozenci vystavení infekci HIV-1

IMPAACT P1110 je klinická studie fáze I hodnotící bezpečnost a farmakokinetiku raltegraviru v granulích pro suspenzi (GFS) ve standardním programu PMTCT u novorozenců narozených v termínu vystavených HIV-1. Kohorta 1 (N= 16, 10 exponovaných a 6 neexponovaných raltegravirem *in utero*) dostala 2 jednorázové dávky raltegraviru GFS (během 48 hodin po narození a ve věku 7 až 10 dní po narození); kohorta 2 (N=26, nikdo neexponován *in utero*) dostávala raltegravir GFS po dobu 6 týdnů: 1,5 mg/kg jednou denně s první dávkou do 48 hodin po narození během 1. týdne; 3 mg/kg dvakrát denně 2. až 4. týden a 6 mg/kg dvakrát denně 5. a 6. týden.

Tabulka 9 ukazuje farmakokinetické parametry u novorozenců z kohorty 2 po narození a během 2 týdnů věku. K eliminaci raltegraviru *in vivo* u lidí dochází primárně glukuronidací zprostředkovanou UGT1A1. Katalytická aktivita UGT1A1 je při narození zanedbatelná a po narození vyžívá. Doporučená dávka pro novorozence mladší 4 týdnů bere v potaz rychle narůstající aktivitu UGT1A1 a clearance léčiva od narození do 4 týdnů věku.

**Tabulka 9: farmakokinetické parametry raltegraviru ve studii IMPAACT P1110 po podávání granulí pro perorální suspenzi v dávkování založeném na věku a tělesné hmotnosti**

Věk (hodiny/dny) v okamžiku odběru vzorku pro stanovení farmakokinetiky	Dávka (viz tabulka 2)	N*	Geometrická průměrná hodnota (%CV <sup>†</sup> ) AUC (mg* <sup>‡</sup> hod/l)	Geometrická průměrná hodnota (% CV <sup>†</sup> ) C <sub>min</sub> (ng/ml)
Narození – 48 hodin	1,5 mg/kg jednou denně	25	38,2 (38,4 %) <sup>‡</sup>	947,9 (64,2 %) <sup>‡</sup>
15 až 18 dní	3,0 mg/kg dvakrát denně	23	14,3 (43,3 %) <sup>§</sup>	558 (83,7 %) <sup>§</sup>

\*Počet pacientů s intenzivními farmakokinetickými výsledky při konečné doporučené dávce.  
<sup>†</sup>Geometrický koeficient variace.  
<sup>‡</sup>AUC<sub>0-24hod</sub> (N = 24); C<sub>24hod</sub>  
<sup>§</sup>AUC<sub>0-12hod</sub>; C<sub>12hod</sub>

#### *Starší osoby*

V hodnoceném věkovém rozpětí (19 až 84 let, přičemž jen několik jedinců bylo starších než 65 let) nebyl u zdravých subjektů a pacientů s infekcí HIV zjištěn žádný klinicky významný vliv věku na farmakokinetiku raltegraviru.

#### *Pohlaví, rasa a BMI*

U dospělých pacientů nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví, rase nebo body mass indexu (BMI).

#### *Porucha funkce ledvin*

Renální vylučování nezměněného léčivého přípravku je méně důležitou cestou eliminace. U dospělých nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice mezi pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a zdravými jedinci (viz bod 4.2). Protože není znám rozsah, v jakém může být raltegravir dialyzován, je třeba se vyhnout jeho podávání před dialýzou.

#### *Porucha funkce jater*

Raltegravir je eliminován především glukuronidací v játrech. U dospělých nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice mezi pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými jedinci. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku raltegraviru nebyl hodnocen (viz body 4.2 a 4.4).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické toxikologické studie, včetně konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaném podání, genotoxicity, vývojové toxicity a juvenilní toxicity, byly provedeny na myších, potkanech, psech a králících. Účinky při úrovni expozice, která dostatečně převyšuje úroveň klinické expozice, neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka.

#### Mutagenita

V testech mikrobiální mutagenyze *in vitro* (Amesův test), v alkalických elučních testech k detekci rozštěpení DNA *in vitro* a ve studiích chromozomální aberace *in vivo* nebyly pozorovány žádné důkazy mutagenity nebo genotoxicity.

#### Kancerogenita

Studie kancerogenity raltegraviru na myších neprokázala žádný kancerogenní potenciál. Při nejvyšších dávkách, 400 mg/kg/den u samic a 250 mg/kg/den u samců, byla systémová expozice podobná systémové expozici při klinické dávce 400 mg dvakrát denně. U potkanů byly při dávkách 300 a 600 mg/kg/den u samic a 300 mg/kg/den u samců zjištěny tumory (skvamocelulární karcinom)

nosu/nosohltanu. Tato neoplazie mohla být důsledkem lokální depozice a/nebo aspirace léčiva na sliznici nosu/nosohltanu při podávání perorální sondou a následného chronického podráždění a zánětu; je pravděpodobné, že má s ohledem na zamýšlené klinické použití omezenou relevanci. Při dávce bez pozorovatelných nežádoucích účinků (NOAEL, No Observable Adverse Effect Level) byla systémová expozice podobná systémové expozici při klinické dávce 400 mg dvakrát denně. Standardní studie genotoxicity hodnotící mutagenitu a klastogenitu byly negativní.

### Vývojová toxicita

Raltegravir nebyl ve studiích vývojové toxicity provedených na potkanech a králících teratogenní. Mírné zvýšení výskytu nadpočetných žeber, změna normálního vývojového procesu, bylo pozorováno u mláďat potkaních samic vystavených expozici raltegraviru v přibližně 4,4násobku lidské expozice při dávce 400 mg dvakrát denně na základě  $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ . Při 3,4násobku lidské expozice při dávce 400 mg dvakrát denně na základě  $AUC_{0-24 \text{ hod}}$  nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj. U králíků nebyla podobná zjištění zaznamenána.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

- Hyprolóza
- Sukralóza
- Mannitol (E 421)
- Amonium-glycyrrhizát
- Sorbitol (E 420)
- Fruktóza
- Přírodní banánové aroma
- Sacharóza
- Kros повідon typ A
- Magnesium–stearát
- Hypromelóza 2910/6
- Makrogol 400
- Ethylcelulóza (20cp)
- Koncentrovaný roztok amoniaku
- Triacylglyceroly se středním řetězcem
- Kyselina olejová
- Mikrokrystalická celulóza
- Sodná sůl karmelózy

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřené sáčky: 3 roky

Po rekonstituci: 30 minut pokud se uchovává při teplotě 30 °C nebo nižší.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PET/Al/LLDPE sáčky.

Jedna krabička obsahuje 60 sáčků, dvě 1ml, dvě 3ml a dvě 10ml dávkovací stříkačky pro perorální podání a 2 měsíční nádoby.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Jeden sáček na jedno použití obsahuje 100 mg raltegraviru, které se suspendují v 10 ml vody, což dává konečnou koncentraci 10 mg na ml.

Po podání požadovaného objemu nesmí být zbývající suspenze v měsíční nádobce znovupoužita a musí být zlikvidována.

Rodiče a/nebo ošetřující osoby mají být instruováni, aby si před tím, než budou přípravek ISENTRESS, granule pro perorální suspenzi připravovat a podávat pediatrickým pacientům, přečetli brožuru s návodem k použití.

Dávka se musí podat perorálně do 30 minut po smísení.

Více podrobností o přípravě a podávání suspenze najdete v brožuře s návodem k použití, který je přiložený v krabičce.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/436/005

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. prosince 2007

Datum posledního prodloužení: 14. května 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička na 400 mg potahované tablety

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 400 mg potahované tablety  
raltegravirum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje raltegravirum 400 mg (ve formě raltegravirum kalicum).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet  
Vícečetné balení: 180 (3 lahvičky po 60) potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte s jinými silami nebo lékovými formami přípravku Isentress, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/436/001  
EU/1/07/436/002 180 potahovaných tablet (3 lahvičky po 60 tabletách)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ISENTRESS 400 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Lahvička na přípravek ISENTRESS 400 mg potahované tablety

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 400 mg potahované tablety  
raltegravirum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje raltegravirum 400 mg (ve formě raltegravirum kalicum).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte s jinými silami nebo lékovými formami přípravku Isentress, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MSD

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička na 600 mg potahované tablety

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 600 mg potahované tablety  
raltegravirum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje raltegravirum 600 mg (ve formě raltegravirum kalicum).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet  
Vícečetné balení: 180 (3 lahvičky po 60) potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání  
Dvě tablety jednou denně

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte s jinými silami nebo lékovými formami přípravku Isentress, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/436/006  
EU/1/07/436/007 180 potahovaných tablet (3 lahvičky po 60 tabletách)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ISENTRESS 600 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Lahvička na přípravek ISENTRESS 600 mg potahované tablety

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 600 mg potahované tablety  
raltegravirum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje raltegravirum 600 mg (ve formě raltegravirum kalicum).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání  
Dvě tablety jednou denně.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte s jinými silami nebo lékovými formami přípravku Isentress, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MSD

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička na 100 mg žvýkáci tablety

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 100 mg žvýkáci tablety  
raltegravirum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje raltegravirum 100 mg (ve formě raltegravirum kalicum).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje fruktózu, sorbitol, sacharózu a aspartam. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 žvýkáci tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte s jinými silami nebo lékovými formami přípravku Isentress, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/436/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ISENTRESS 100 mg žvýkácí tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ISENTRESS 100 mg – štítek lahvičky

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 100 mg žvýkací tablety  
raltegravirum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje raltegravirum 100 mg (ve formě raltegravirum kalicum).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje fruktózu, E 420, sacharózu a E 951. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 žvýkacích tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte s jinými silami nebo lékovými formami přípravku Isentress, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MSD

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/436/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička na 25 mg žvýkací tablety

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 25 mg žvýkací tablety  
raltegravirum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje raltegravirum 25 mg (ve formě raltegravirum kalicum).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje fruktózu, sorbitol, sacharózu a aspartam. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 žvýkacích tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte s jinými silami nebo lékovými formami přípravku Isentress, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/436/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ISENTRESS 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ISENTRESS 25 mg – štítek lahvičky

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 25 mg žvýkací tablety  
raltegravirum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje raltegravirum 25 mg (ve formě raltegravirum kalicum).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje fruktózu, E 420, sacharózu a E 951. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 žvýkacích tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte s jinými silami nebo lékovými formami přípravku Isentress, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MSD

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/436/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička na přípravek ISENTRESS 100 mg granule pro perorální suspenzi

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ISENTRESS 100 mg granule pro perorální suspenzi  
raltegravirum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje raltegravirum 100 mg (ve formě raltegravirum kalicum). Po rekonstituci má perorální suspenze koncentraci 10 mg na ml.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje fruktózu, sorbitol a sacharózu. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 sáčků, dvě 1ml, dvě 3ml a dvě 10ml perorální dávkovací stříkačky a 2 měsíční nádoby.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a brožuru.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte s jinými silami nebo lékovými formami přípravku Isentress, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/436/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ISENTRESS 100 mg granule pro perorální suspenzi

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA JEDNOTKÁCH MALÉHO VNITŘNÍHO OBALU**

Jednodávkový sáček na přípravek ISENTRESS 100 mg granule pro perorální suspenzi – fóliový sáček

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

ISENTRESS 100 mg granule  
raltegravirum  
Perorální podání

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MSD

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Isentress 400 mg potahované tablety** raltegravirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

**Jestliže jste rodičem dítěte užívajícího přípravek Isentress, přečtěte si prosím pečlivě tuto informaci se svým dítětem.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Isentress a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Isentress užívat
3. Jak se přípravek Isentress užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Isentress uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Isentress a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Isentress**

Přípravek Isentress obsahuje léčivou látku raltegravir. Přípravek Isentress je antivirový lék, který působí proti viru lidské imunitní nedostatečnosti (HIV). To je virus, který způsobuje syndrom získané imunitní nedostatečnosti (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS).

##### **Jak přípravek Isentress působí**

Virus produkuje enzym zvaný HIV integráza. Tento enzym pomáhá viru množit se v buňkách těla. Přípravek Isentress zabraňuje činnosti tohoto enzymu. Jestliže se užívá s jinými léčivými přípravky, může přípravek Isentress snižovat množství HIV v krvi (takzvanou "virovou nálož") a zvyšovat počet CD4-buněk (typ bílých krvinek, který hraje důležitou roli v udržení zdravého imunitního systému a pomáhá tak bojovat proti infekci). Snížení množství HIV v krvi může zlepšit fungování Vašeho imunitního systému. To znamená, že tělo může lépe bojovat s infekcí.

##### **Kdy se přípravek Isentress používá**

Přípravek Isentress se používá k léčbě osob infikovaných HIV. Lékař Vám předepsal přípravek Isentress, aby Vám pomohl zvládat infekci HIV.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Isentress užívat**

##### **Neužívejte přípravek Isentress**

- jestliže jste alergický(á) na raltegravir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

## **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Isentress se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Nezapomeňte, že přípravek Isentress infekci HIV neléčí. To znamená, že se u Vás mohou vyskytnout infekce nebo jiná onemocnění související s HIV. Během užívání tohoto přípravku musíte pravidelně navštěvovat svého lékaře.

### Problémy s duševním zdravím

Pokud máte v anamnéze deprese nebo psychiatrické onemocnění, informujte svého lékaře. U některých pacientů užívajících tento přípravek byly hlášeny deprese, včetně sebevražedných myšlenek a chování, a to zejména u pacientů, u nichž se deprese nebo psychiatrické onemocnění vyskytly již dříve.

### Problémy s kostmi

U některých pacientů užívajících kombinovanou antiretrovirovou terapii se může rozvinout onemocnění kostí nazývané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobení kosti krví). Mezi mnoho rizikových faktorů rozvoje této nemoci patří mimo jiné délka kombinované antiretrovirové terapie, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení aktivity imunitního systému a vyšší index tělesné hmotnosti. Příznakem osteonekrózy je ztuhlost, bolest a bolestivost kloubů (zejména kyčelního, kolenního a ramenního) a pohybové potíže. Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, informujte, prosím, svého lékaře.

### Problémy s játry

Předem informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud jste měl(a) problémy s játry, včetně hepatitidy B nebo C. Ošetřující lékař může předtím, než rozhodne, zda můžete tento přípravek užívat, vyhodnotit závažnost choroby jater.

### Infekce

Okamžitě informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte jakékoli příznaky infekce, jako je horečka a/nebo pokud se nebudete cítit dobře. U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV a oportunní infekcí v anamnéze, se mohou objevit brzy po začátku terapie HIV známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu, což umožňuje tělu bojovat s infekcemi, které už mohou být přítomny bez viditelných příznaků.

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě infekce HIV, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, kdy imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

### Problémy se svaly

Okamžitě vyhledejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud pocítíte během užívání tohoto přípravku nevysvětlitelnou svalovou bolest, citlivost nebo slabost.

### Problémy s kůží

Pokud se u Vás objeví vyrážka, ihned se obraťte na svého lékaře. U některých pacientů užívajících tento přípravek byly hlášeny těžké a život ohrožující kožní a alergické reakce.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Isentress**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Isentress může vzájemně působit s jinými léčivými přípravky.

Prosím, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže v současné době užíváte, nedávno jste užíval(a) nebo možná budete užívat:

- antacida (látky, která neutralizují kyselinu v žaludku, aby zmírnily poruchy trávení a pálení žáhy). Užívání přípravku Isentress se nedoporučuje ve spojení s určitými antacidy (která obsahují hliník a/nebo hořčík). Promluvte si se svým lékařem o dalších antacidech, která užíváte.
- soli železa (k léčbě a prevenci nedostatku železa nebo anémie). Mezi užitím solí železa a přípravku Isentress počkejte alespoň 2 hodiny, protože tyto léky mohou snížit účinnost přípravku Isentress.
- rifampicin (lék používaný k léčbě některých infekcí, jako je tuberkulóza), protože může snížit hladiny přípravku Isentress. Pokud užíváte rifampicin, může Váš lékař zvážit zvýšení dávky přípravku Isentress.

### **Přípravek Isentress s jídlem a pitím**

Viz bod 3.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.
- Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Jestliže jste těhotná nebo pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neobsluhujte stroje a neřídte dopravní prostředky, jestliže máte po užití tohoto přípravku závratě.

### **Přípravek Isentress obsahuje laktózu**

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

### **Přípravek Isentress obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Isentress užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Přípravek Isentress se musí užívat v kombinaci s dalšími léky proti HIV.

### **Kolik přípravku užívat**

#### **Dospělí**

Doporučená dávka přípravku Isentress je 1 tableta (400 mg) užívaná perorálně dvakrát denně.

### **Užívání u dětí a dospívajících**

Doporučená dávka přípravku Isentress u dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nejméně 25 kg, je 400 mg perorálně, dvakrát denně.

Tablety nežvýkejte, nedrťte ani nedělte, protože to může změnit hladinu léčivé látky v těle. Tento lék lze užívat s jídlem a pitím nebo bez.

Přípravek Isentress je také k dispozici v 600mg tabletách, ve žvýkacích tabletách a ve formě granulí pro perorální suspenzi.

Nezaměňujte 400mg tablety, 600mg tablety, žvýkáci tablety či granule pro perorální suspenzi, aniž byste se předtím poradil(a) se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Isentress, než jste měl(a)**

Neužívejte více tablet než Vám lékař doporučil. Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte svého lékaře.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Isentress**

- Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte si ji co nejdříve, jakmile si na to vzpomenete.
- Jestliže je však čas na další dávku, vynechte zapomenutou dávku a pokračujte podle pravidelného schématu.
- Nezdvoujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Isentress**

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Isentress přesně podle pokynů svého lékaře. Neupravujte dávku ani nepřestávejte užívat tento přípravek bez předchozí konzultace se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Nepřestávejte v užívání protože:

- Je velmi důležité, abyste všechny své léky proti HIV užíval(a) tak, jak máte předepsané a ve stanovenou dobu. To napomáhá lékům, aby lépe účinkovaly. Také se tím snižuje riziko, že léky přestanou být schopny bojovat proti HIV (říká se tomu "léková rezistence").
- Pokud se Vaše zásoba přípravku Isentress začne snižovat, obstarejte si u svého lékaře nebo v lékárně další balení. To proto, že je velmi důležité, abyste nezůstal(a) bez léku ani po krátkou dobu. Během krátké přestávky v užívání léku může množství viru ve Vaší krvi vzrůst. To může znamenat, že si virus HIV vytvoří odolnost vůči přípravku Isentress a léčba se ztíží.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Závažné nežádoucí účinky** – ty jsou méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob)

**Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, ihned navštivte lékaře:**

- herpetické (oparové) infekce, včetně pásového oparu
- anémie, včetně anémie kvůli nedostatku železa
- známky a příznaky infekce nebo zánětu
- duševní porucha
- sebevražedné myšlenky nebo sebevražedný pokus
- zánět žaludku
- zánět jater
- selhání jater
- alergická vyrážka
- určité druhy problémů s ledvinami
- požití většího, než doporučeného množství léku

Pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, ihned navštivte lékaře.

Časté: následující nežádoucí účinky mohou postihovat až 1 z 10 osob

- snížená chuť k jídlu
- potíže se spánkem; abnormální sny; noční můry; neobvyklé chování; pocit hlubokého smutku a ubohosti
- pocit závratí; bolest hlavy
- pocit otáčení



- nadýmání; bolest břicha; průjem; nadměrná tvorba plynů v žaludku nebo střevech; pocit na zvracení; zvracení; porucha trávení; říhání
- určité druhy vyrážky (častěji při používání v kombinaci s darunavirem)
- únava, nezvyklá únava nebo slabost; horečka
- zvýšené hodnoty jaterních krevních testů; abnormální bílé krvinky; zvýšené hodnoty tuku v krvi; zvýšené hladiny enzymu ze slinných žláz nebo slinivky břišní

Méně časté: následující nežádoucí účinky mohou postihovat až 1 ze 100 osob

- akné; chřipka; kožní infekce způsobované viry; zvracení nebo průjem způsobené infekčními původci; infekce horních dýchacích cest; absces mízních uzlin
- bradavice
- bolesti mízních uzlin; nízké počty bílých krvinek, které bojují proti infekci; zduřelé uzliny na krku, v podpaží a tříselech
- alergická reakce
- zvýšená chuť k jídlu; cukrovka (diabetes mellitus); zvýšená hladina cholesterolu a lipidů v krvi; vysoké hladiny cukru v krvi; nadměrná žízeň; velký úbytek tělesné hmotnosti; vysoké hladiny tuků (jako jsou cholesterol a triacylglyceroly) v krvi; poruchy rozložení tělesného tuku
- pocit úzkosti; pocit zmatenosti; depresivní nálada; změny nálady; záchvat paniky
- ztráta paměti; bolest rukou v důsledku stlačení nervů; poruchy pozornosti; závrať při rychlé změně polohy; abnormální vnímání chutí; zvýšená spavost; ztráta energie; zapomnětlivost; migrenózní bolest hlavy; ztráta citlivosti; necitlivost nebo slabost v rukou a/nebo nohou; brnění; ospalost; tenzní bolest hlavy; třes; špatná kvalita spánku
- poruchy vidění
- ušní šelest (bzucení, syčení, pískání, zvonění nebo jiný přetrvávající zvuk v uších)
- bušení srdce; pomalý tep; rychlý nebo nepravidelný tep
- nával horka; vysoký krevní tlak
- drsný, chraptavý nebo napjatý hlas; krvácení z nosu; pocit ucpaní nosu
- bolest horní části břicha; nepříjemné pocity v oblasti konečníku; zácpa; sucho v ústech; pálení žáhy; bolest při polykání; zánět slinivky břišní; vředy nebo bolesti žaludku nebo dvanáctníku; krvácení z konečníku, nepříjemné pocity v břiše; zánět dásní; oteklý, zarudlý, bolavý jazyk
- hromadění tuku v játrech
- akné; neobvyklé vypadávání vlasů nebo jejich zeslabení; zarudnutí kůže; neobvyklé rozložení tuku na těle, to může zahrnovat ubývání tuku z nohou, paží a obličeje a zvýšené ukládání tuku v oblasti břicha; nadměrné pocení; noční pocení; zesílení a svědění kůže v důsledku opakovaného škrábání; kožní léze; suchá kůže
- bolest kloubů; bolestivá choroba kloubů; bolest zad; bolest kostí/svalů; citlivost svalů nebo svalová slabost; bolest šíje; bolest rukou nebo nohou; zánět šlach; pokles množství minerálů v kostech
- ledvinové kameny; noční močení; ledvinová cysta
- poruchy erekce; zvětšení prsů u mužů; příznaky přechodu
- nepříjemné pocity na hrudi; zimnice; otok obličeje; pocit neklidu; malátnost; zduření v submandibulární oblasti; otok rukou, kotníků nebo nohou; bolest
- pokles počtu bílých krvinek; pokles počtu krevních destiček (což je druh buněk, které napomáhají srážení krve); krevní test ukazující na sníženou funkci ledvin; vysoké hladiny cukru v krvi; zvýšení svalových enzymů v krvi; přítomnost cukru v moči; přítomnost červených krvinek v moči; přírůstek tělesné hmotnosti; zvětšení obvodu pasu; pokles bílkoviny (albuminu) v krvi; prodloužení doby srážení krve

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

- hyperaktivita

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo

prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Isentress uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce s vysoušedlem (vysoušecí prostředek), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Vysoušedlo nepolykejte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Isentress obsahuje

Léčivou látkou je raltegravirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje raltegravirum 400 mg (jako raltegravirum kalicum).

Dalšími složkami jsou: monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý, hypromelóza 2208, poloxamer 407, natrium-stearyl-fumarát a magnesium-stearát. Potahová vrstva tablety navíc obsahuje následující pomocné látky: polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350, mastek, červený oxid železitý, černý oxid železitý.

### Jak přípravek Isentress vypadá a co obsahuje toto balení

400mg potahovaná tableta je oválného tvaru, růžová, označená "227" na jedné straně. K dispozici jsou dvě velikosti balení: balení obsahující 1 lahvičku po 60 tabletách a vícečetné balení (multipack) obsahující 3 lahvičky, každá obsahuje 60 tablet. Lahvička obsahuje vysoušedlo.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}> <{měsíc RRRR}>.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Isentress 600 mg potahované tablety** raltegravirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

**Jestliže jste rodičem dítěte užívajícího přípravek Isentress, přečtěte si prosím pečlivě tuto informaci se svým dítětem.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Isentress a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Isentress užívat
3. Jak se přípravek Isentress užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Isentress uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Isentress a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Isentress**

Přípravek Isentress obsahuje léčivou látku raltegravir. Isentress je antivirový lék, který působí proti viru lidské imunitní nedostatečnosti (HIV). To je virus, který způsobuje syndrom získané imunitní nedostatečnosti (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS).

##### **Jak přípravek Isentress působí**

Virus produkuje enzym zvaný HIV integráza. Tento enzym pomáhá viru množit se v buňkách těla. Přípravek Isentress zabraňuje činnosti tohoto enzymu. Jestliže se užívá s jinými léčivými přípravky, může přípravek Isentress snižovat množství HIV v krvi (takzvanou "virovou nálož") a zvyšovat počet CD4-buněk (typ bílých krvinek, který hraje důležitou roli v udržení zdravého imunitního systému a pomáhá tak bojovat proti infekci). Snížení množství HIV v krvi může zlepšit fungování Vašeho imunitního systému. To znamená, že tělo může lépe bojovat s infekcí.

##### **Kdy se přípravek Isentress používá**

Přípravek Isentress 600 mg potahované tablety se používá k léčbě dospělých, a dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří jsou infikováni HIV. Lékař Vám předepsal přípravek Isentress, aby Vám pomohl zvládat infekci HIV.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Isentress užívat**

##### **Neužívejte přípravek Isentress**

- jestliže jste alergický(á) na raltegravir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Isentress se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Nezapomeňte, že přípravek Isentress infekci HIV neléčí. To znamená, že se u Vás mohou vyskytnout infekce nebo jiná onemocnění související s HIV. Během užívání tohoto přípravku musíte pravidelně navštěvovat svého lékaře.

#### Problémy s duševním zdravím

Pokud máte v anamnéze deprese nebo psychiatrické onemocnění, informujte svého lékaře. U některých pacientů užívajících tento přípravek byly hlášeny deprese, včetně sebevražedných myšlenek a chování, a to zejména u pacientů, u nichž se deprese nebo psychiatrické onemocnění vyskytly již dříve.

#### Problémy s kostmi

U některých pacientů užívajících kombinovanou antiretrovirovou terapii se může rozvinout onemocnění kostí nazývané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobení kosti krví). Mezi mnoho rizikových faktorů rozvoje této nemoci patří mimo jiné délka kombinované antiretrovirové terapie, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení aktivity imunitního systému a vyšší index tělesné hmotnosti. Příznakem osteonekrózy je ztuhlost, bolest a bolestivost kloubů (zejména kyčelního, kolenního a ramenního) a pohybové potíže. Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, informujte, prosím, svého lékaře.

#### Problémy s játry

Předem informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud jste měl(a) problémy s játry, včetně hepatitidy B nebo C. Ošetřující lékař může předtím, než rozhodne, zda můžete tento přípravek užívat, vyhodnotit závažnost choroby jater.

#### Infekce

Okamžitě informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte jakékoli příznaky infekce, jako je horečka a/nebo pokud se nebudete cítit dobře. U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV a oportunní infekcí v anamnéze, se mohou objevit brzy po začátku terapie HIV známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu, což umožňuje tělu bojovat s infekcemi, které už mohou být přítomny bez viditelných příznaků.

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě infekce HIV, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, kdy imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

#### Problémy se svaly

Okamžitě vyhledejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud pocítíte během užívání tohoto přípravku nevysvětlitelnou svalovou bolest, citlivost nebo slabost.

#### Problémy s kůží

Pokud se u Vás objeví vyrážka, ihned se obraťte na svého lékaře. U některých pacientů užívajících tento přípravek byly hlášeny těžké a život ohrožující kožní a alergické reakce.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Isentress**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Isentress může vzájemně působit s jinými léčivými přípravky. Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže v současné době užíváte, nedávno jste užíval(a) nebo možná budete užívat:

- antacida (látky, které neutralizují kyselinu v žaludku, aby zmírnily poruchy trávení a pálení žáhy)

- soli železa (k léčbě a prevenci nedostatku železa nebo anémie). Mezi užitím solí železa a přípravku Isentress počkejte alespoň 2 hodiny, protože tyto léky mohou snížit účinnost přípravku Isentress.
- atazanavir (antiretrovirový lék)
- rifampicin (lék používaný k léčbě některých infekcí, jako je tuberkulóza)
- tipranavir/ritonavir (antiretrovirové léky)

Uchovávejte seznam svých léků, abyste ho mohl(a) ukázat svému lékaři a lékárníkovi.

- Požádejte svého lékaře nebo lékárníka o seznam léků, které vzájemně působí s přípravkem Isentress.
- Než začnete užívat nový lék, poradte se se svým lékařem. Váš lékař Vám může sdělit, zda je bezpečné přípravek Isentress užívat s jinými léky.

### **Užívání přípravku Isentress s jídlem a pitím**

Viz bod 3.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Přípravek Isentress 1 200 mg (dvě 600mg tablety jednou denně) se nedoporučuje užívat během těhotenství, protože nebyl u těhotných žen hodnocen.
- U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.
- Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poradte se co nejdříve se svým lékařem.

Jestliže jste těhotná nebo pokud kojíte, poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neobsluhujte stroje a neřídte dopravní prostředky, jestliže máte po užití tohoto přípravku závratě.

### **Přípravek Isentress obsahuje laktózu**

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

### **Přípravek Isentress obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Isentress užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Přípravek Isentress se musí užívat v kombinaci s dalšími léky proti HIV.

### **Kolik přípravku užívat**

#### **Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg**

Doporučená dávka je 1 200 mg užívaná jako dvě 600mg tablety jednou denně.

Tablety nežvýkejte, nedrťte ani nedělte, protože to může změnit hladinu léčivé látky v těle. Tento lék lze užívat s jídlem a pitím nebo bez.

Přípravek Isentress je také k dispozici ve 400mg tabletách, ve žvýkacích tabletách a ve formě granulí pro perorální suspenzi.

Nezaměňujte 600mg tablety, 400mg tablety, žvýkací tablety či granule pro perorální suspenzi, aniž byste se předtím poradil(a) se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Isentress, než jste měl(a)**

Neužívejte více tablet než Vám lékař doporučil. Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte svého lékaře.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Isentress**

- Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte si ji co nejdříve, jakmile si na to vzpomenete.
- Jestliže je však čas na další dávku, vynechte zapomenutou dávku a pokračujte podle pravidelného schématu.
- Nezdvoujte následující dávku přípravku Isentress, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Isentress**

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Isentress přesně podle pokynů svého lékaře. Neupravujte dávku ani nepřestávejte užívat tento přípravek bez předchozí konzultace se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Nepřestávejte v užívání protože:

- Je velmi důležité, abyste všechny své léky proti HIV užíval(a) tak, jak máte předepsané a ve stanovenou dobu. To napomáhá lékům, aby lépe účinkovaly. Také se tím snižuje riziko, že léky přestanou být schopny bojovat proti HIV (říká se tomu "léková rezistence").
- Pokud se Vaše zásoba přípravku Isentress začne snižovat, obstarejte si u svého lékaře nebo v lékárně další balení. To proto, že je velmi důležité, abyste nezůstal(a) bez léku ani po krátkou dobu. Během krátké přestávky v užívání léku může množství viru ve Vaší krvi vzrůst. To může znamenat, že si virus HIV vytvoří odolnost vůči přípravku Isentress a léčba se ztíží.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Závažné nežádoucí účinky** – ty jsou méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob)

**Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, ihned navštivte lékaře:**

- herpetické (oparové) infekce, včetně pásového oparu
- anémie, včetně anémie kvůli nedostatku železa
- známky a příznaky infekce nebo zánětu
- duševní porucha
- sebevražedné myšlenky nebo sebevražedný pokus
- zánět žaludku
- zánět jater
- selhání jater
- alergická vyrážka
- určité druhy problémů s ledvinami
- požití většího, než doporučeného množství léku

Pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, ihned navštivte lékaře.

Časté: následující nežádoucí účinky mohou postihovat až 1 z 10 osob

- snížená chuť k jídlu
- potíže se spánkem; abnormální sny; noční můry; neobvyklé chování; pocit hlubokého smutku a ubohosti
- pocit závratí; bolest hlavy
- pocit otáčení



- nadýmání; bolest břicha; průjem; nadměrná tvorba plynů v žaludku nebo střevech; pocit na zvracení; zvracení; porucha trávení; říhání
- určité druhy vyrážky (častěji při používání v kombinaci s darunavirem)
- únava, nezvyklá únava nebo slabost; horečka
- zvýšené hodnoty jaterních krevních testů; abnormální bílé krvinky; zvýšené hodnoty tuku v krvi; zvýšené hladiny enzymu ze slinných žláz nebo slinivky břišní

Méně časté: následující nežádoucí účinky mohou postihovat až 1 ze 100 osob

- akné; chřipka; kožní infekce způsobované viry; zvracení nebo průjem způsobené infekčními původci; infekce horních dýchacích cest; absces mizních uzlin
- bradavice
- bolesti mizních uzlin; nízké počty bílých krvinek, které bojují proti infekci; zduřelé uzliny na krku, v podpaží a tříselech
- alergická reakce
- zvýšená chuť k jídlu; cukrovka (diabetes mellitus); zvýšená hladina cholesterolu a lipidů v krvi; vysoké hladiny cukru v krvi; nadměrná žízeň; velký úbytek tělesné hmotnosti; vysoké hladiny tuků (jako jsou cholesterol a triacylglyceroly) v krvi; poruchy rozložení tělesného tuku
- pocit úzkosti; pocit zmatenosti; depresivní nálada; změny nálady; záchvat paniky
- ztráta paměti; bolest rukou v důsledku stlačení nervů; poruchy pozornosti; závrať při rychlé změně polohy; abnormální vnímání chutí; zvýšená spavost; ztráta energie; zapomnětlivost; migrenózní bolest hlavy; ztráta citlivosti; necitlivost nebo slabost v rukou a/nebo nohou; brnění; ospalost; tenzní bolest hlavy; třes; špatná kvalita spánku
- poruchy vidění
- ušní šelest (bzucení, syčení, pískání, zvonění nebo jiný přetrvávající zvuk v uších)
- bušení srdce; pomalý tep; rychlý nebo nepravidelný tep
- nával horka; vysoký krevní tlak
- drsný, chraplavý nebo napjatý hlas; krvácení z nosu; pocit ucpaní nosu
- bolest horní části břicha; nepříjemné pocity v oblasti konečníku; zácpa; sucho v ústech; pálení žáhy; bolest při polykání; zánět slinivky břišní; vředy nebo bolesti žaludku nebo dvanáctníku; krvácení z konečníku, nepříjemné pocity v břiše; zánět dásní; oteklý, zarudlý, bolavý jazyk
- hromadění tuku v játrech
- akné; neobvyklé vypadávání vlasů nebo jejich zeslabení; zarudnutí kůže; neobvyklé rozložení tuku na těle, to může zahrnovat ubývání tuku z nohou, paží a obličeje a zvýšené ukládání tuku v oblasti břicha; nadměrné pocení; noční pocení; zesílení a svědění kůže v důsledku opakovaného škrábání; kožní léze; suchá kůže
- bolest kloubů; bolestivá choroba kloubů; bolest zad; bolest kostí/svalů; citlivost svalů nebo svalová slabost; bolest šíje; bolest rukou nebo nohou; zánět šlach; pokles množství minerálů v kostech
- ledvinové kameny; noční močení; ledvinová cysta
- poruchy erekce; zvětšení prsů u mužů; příznaky přechodu
- nepříjemné pocity na hrudi; zimnice; otok obličeje; pocit neklidu; malátnost; zduření v submandibulární oblasti; otok rukou, kotníků nebo nohou; bolest
- pokles počtu bílých krvinek; pokles počtu krevních destiček (což je druh buněk, které napomáhají srážení krve); krevní test ukazující na sníženou funkci ledvin; vysoké hladiny cukru v krvi; zvýšení svalových enzymů v krvi; přítomnost cukru v moči; přítomnost červených krvinek v moči; přírůstek tělesné hmotnosti; zvětšení obvodu pasu; pokles bílkoviny (albuminu) v krvi; prodloužení doby srážení krve

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

- hyperaktivita

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo

prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Isentress uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce s vysoušedlem (vysoušecí prostředek), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Vysoušedlo nepolykejte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Isentress obsahuje

Léčivou látkou je raltegravirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje raltegravirum 600 mg (jako raltegravirum kalicum).

Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celulóza, hypromelóza 2910, sodná sůl kroskarmelózy a magnesium–stearát. Potahová vrstva tablety navíc obsahuje následující pomocné látky: monohydrát laktózy, hypromelóza 2910, oxid titaničitý, triacetin, žlutý oxid železitý a černý oxid železitý. Tableta může obsahovat stopové množství karnaubského vosku.

### Jak přípravek Isentress vypadá a co obsahuje toto balení

600mg potahovaná tableta je oválného tvaru, žlutá, s logem společnosti MSD a "242" na jedné straně a bez označení na straně druhé.

K dispozici jsou dvě velikosti balení: balení obsahující 1 lahvičku po 60 tabletách a vícečetné balení (multipack) obsahující 3 lahvičky, každá obsahuje 60 tablet. Lahvička obsahuje vysoušedlo.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}> <{měsíc RRRR}>.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Isentress 25 mg žvýkací tablety**  
**Isentress 100 mg žvýkací tablety**  
raltegravirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

**Jestliže jste rodičem dítěte užívajícího přípravek Isentress, přečtěte si prosím pečlivě tuto informaci se svým dítětem.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Isentress a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Isentress užívat
3. Jak se přípravek Isentress užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Isentress uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek Isentress a k čemu se používá**

#### **Co je přípravek Isentress**

Přípravek Isentress obsahuje léčivou látku raltegravir. Isentress je antivirový lék, který působí proti viru lidské imunitní nedostatečnosti (HIV). To je virus, který způsobuje syndrom získané imunitní nedostatečnosti (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS).

#### **Jak přípravek Isentress působí**

Virus produkuje enzym zvaný HIV integráza. Tento enzym pomáhá viru množit se v buňkách těla. Přípravek Isentress zabraňuje činnosti tohoto enzymu. Jestliže se užívá s jinými léčivými přípravky, může přípravek Isentress snižovat množství HIV v krvi (takzvanou "virovou nálož") a zvyšovat počet CD4-buněk (typ bílých krvinek, který hraje důležitou roli v udržení zdravého imunitního systému a pomáhá tak bojovat proti infekci). Snížení množství HIV v krvi může zlepšit fungování Vašeho imunitního systému. To znamená, že tělo může lépe bojovat s infekcí.

#### **Kdy se přípravek Isentress používá**

Přípravek Isentress se používá k léčbě osob infikovaných HIV. Lékař Vám předepsal přípravek Isentress, aby Vám pomohl zvládat infekci HIV.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Isentress užívat

### Neužívejte přípravek Isentress

- jestliže jste alergický(á) na raltegravir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Isentress se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Nezapomeňte, že přípravek Isentress infekci HIV neléčí. To znamená, že se u Vás mohou vyskytnout infekce nebo jiná onemocnění související s HIV. Během užívání tohoto přípravku musíte pravidelně navštěvovat svého lékaře.

#### Problémy s duševním zdravím

Pokud máte v anamnéze deprese nebo psychiatrické onemocnění, informujte svého lékaře. U některých pacientů užívajících tento přípravek byly hlášeny deprese, včetně sebevraždných myšlenek a chování, a to zejména u pacientů, u nichž se deprese nebo psychiatrické onemocnění vyskytly již dříve.

#### Problémy s kostmi

U některých pacientů užívajících kombinovanou antiretrovirovou terapii se může rozvinout onemocnění kostí nazývané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobení kosti krví). Mezi mnoho rizikových faktorů rozvoje této nemoci patří mimo jiné délka kombinované antiretrovirové terapie, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení aktivity imunitního systému a vyšší index tělesné hmotnosti. Příznakem osteonekrózy je ztuhlost, bolest a bolestivost kloubů (zejména kyčelního, kolenního a ramenního) a pohybové potíže. Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, informujte, prosím, svého lékaře.

#### Problémy s játry

Předem informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud jste měl(a) problémy s játry, včetně hepatitidy B nebo C. Ošetřující lékař může předtím, než rozhodne, zda můžete tento přípravek užívat, vyhodnotit závažnost choroby jater.

#### Infekce

Okamžitě informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte jakékoli příznaky infekce, jako je horečka a/nebo pokud se nebudete cítit dobře. U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV a oportunní infekcí v anamnéze, se mohou objevit brzy po začátku terapie HIV známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu, což umožňuje tělu bojovat s infekcemi, které už mohou být přítomny bez viditelných příznaků.

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě infekce HIV, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, kdy imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

#### Problémy se svaly

Okamžitě vyhledejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud pocítíte během užívání tohoto přípravku nevysvětlitelnou svalovou bolest, citlivost nebo slabost.

#### Problémy s kůží

Pokud se u Vás objeví vyrážka, ihned se obraťte na svého lékaře. U některých pacientů užívajících tento přípravek byly hlášeny těžké a život ohrožující kožní a alergické reakce.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Isentress**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, bez ohledu na to, zda jsou na lékařský předpis či nikoliv.

Přípravek Isentress může vzájemně působit s jinými léčivými přípravky.

Prosím, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže v současné době užíváte nebo jste nedávno užíval(a) nebo možná budete užívat:

- antacida (látky, které neutralizují kyselinu v žaludku, aby zmírnily poruchy trávení a pálení žáhy). Užívání přípravku Isentress se nedoporučuje ve spojení s určitými antacidami (která obsahují hliník a/nebo hořčík). Promluvte si se svým lékařem o dalších antacidech, která užíváte.
- soli železa (k léčbě a prevenci nedostatku železa nebo anémie). Mezi užitím solí železa a přípravku Isentress počkejte alespoň 2 hodiny, protože tyto léky mohou snížit účinnost přípravku Isentress.
- rifampicin (lék používaný k léčbě některých infekcí, jako je tuberkulóza), protože může snížit hladiny přípravku Isentress. Pokud užíváte rifampicin, může Váš lékař zvážit zvýšení dávky přípravku Isentress.

### **Přípravek Isentress s jídlem a pitím**

Viz bod 3.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Přípravek Isentress žvýkácí tablety se nedoporučuje užívat během těhotenství, protože nebyl u těhotných žen hodnocen.
- U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.
- Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Jestliže jste těhotná nebo pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neobsluhujte stroje a neřídte dopravní prostředky, jestliže máte po užití tohoto přípravku závratě.

### Přípravek Isentress 25 mg žvýkácí tablety

#### **Přípravek Isentress 25 mg žvýkácí tablety obsahuje fruktózu**

Tento léčivý přípravek obsahuje až 0,54 mg fruktózy v jedné tabletě. Fruktóza může poškodit zuby.

#### **Přípravek Isentress 25 mg žvýkácí tablety obsahuje sorbitol**

Tento léčivý přípravek obsahuje až 1,5 mg sorbitolu (E 420) v jedné tabletě.

#### **Přípravek Isentress 25 mg žvýkácí tablety obsahuje sacharózu**

Tento léčivý přípravek obsahuje až 3,5 mg sacharózy v každé 25mg žvýkácí tabletě. Sacharóza může poškodit zuby.

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

#### **Přípravek Isentress 25 mg žvýkácí tablety obsahuje aspartam**

Tento léčivý přípravek obsahuje až 0,47 mg aspartamu (E 951) v každé 25mg žvýkácí tabletě, což odpovídá až 0,05 mg fenylalaninu. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby

s fenylketonurií, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

#### **Přípravek Isentress 25 mg žvýkací tablety obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### Přípravek Isentress 100 mg žvýkací tablety

#### **Přípravek Isentress 100 mg žvýkací tablety obsahuje fruktózu**

Tento léčivý přípravek obsahuje až 1,07 mg fruktózy v jedné tabletě. Fruktóza může poškodit zuby.

#### **Přípravek Isentress 100 mg žvýkací tablety obsahuje sorbitol**

Tento léčivý přípravek obsahuje až 2,9 mg sorbitolu (E 420) v jedné tabletě.

#### **Přípravek Isentress 100 mg žvýkací tablety obsahuje sacharózu**

Tento léčivý přípravek obsahuje až 7 mg sacharózy v každé 100mg žvýkací tabletě. Sacharóza může poškodit zuby.

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

#### **Přípravek Isentress 100 mg žvýkací tablety obsahuje aspartam**

Tento léčivý přípravek obsahuje až 0,93 mg aspartamu (E 951) v každé 100mg žvýkací tabletě, což odpovídá až 0,10 mg fenylalaninu. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

#### **Přípravek Isentress 100 mg žvýkací tablety obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **3. Jak se přípravek Isentress užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Přípravek Isentress se musí užívat v kombinaci s dalšími léky proti HIV.

100mg žvýkací tabletu lze dělit na stejné poloviny. Nicméně dělení tablet je lepší se vyhnout, kdykoli je to možné.

#### **Kolik přípravku užívat**

##### **Dávka pro děti ve věku 2 až 11 let**

Lékař vypočítá správnou dávku žvýkacích tablet podle věku a hmotnosti dítěte. Tato dávka nesmí přesáhnout 300 mg dvakrát denně. Lékař Vám sdělí, kolik žvýkacích tablet musí dítě užívat.

Přípravek Isentress je také k dispozici ve 400mg tabletách, v 600mg tabletách a ve formě granulí pro perorální suspenzi.

Nezaměňujte žvýkací tablety, granule pro perorální suspenzi, 600mg tablety nebo 400mg tablety, aniž byste se předtím poradil(a) se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Děti musí dodržovat plánované návštěvy lékaře, protože dávkování přípravku Isentress je nutno, jak stárnou, rostou nebo nabírají na tělesné hmotnosti, upravovat. Lékař může rovněž chtít předepisovat 400mg tablety, pokud budou schopny je polykat.



Tento lék můžete užívat s jídlem a pitím nebo bez.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Isentress, než jste měl(a)**

Neužívejte více tablet než Vám lékař doporučil. Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte svého lékaře.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Isentress**

- Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte si ji co nejdříve, jakmile si na to vzpomenete.
- Jestliže je však čas na další dávku, vynechte zapomenutou dávku a pokračujte podle pravidelného schématu.
- Nezdvoujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Isentress**

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Isentress přesně podle pokynů svého lékaře. Neupravujte dávku ani nepřestávejte užívat tento přípravek bez předchozí konzultace se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Nepřestávejte v užívání protože:

- Je velmi důležité, abyste všechny své léky proti HIV užíval(a) tak, jak máte předepsané a ve stanovenou dobu. To napomáhá lékům, aby lépe účinkovaly. Také se tím snižuje riziko, že léky přestanou být schopny bojovat proti HIV (říká se tomu "léková rezistence").
- Pokud se Vaše zásoba přípravku Isentress začne snižovat, obstarejte si u svého lékaře nebo v lékárně další balení. To proto, že je velmi důležité, abyste nezůstal(a) bez léku ani po krátkou dobu. Během krátké přestávky v užívání léku může množství viru ve Vaší krvi vzrůst. To může znamenat, že si virus HIV vytvoří odolnost vůči přípravku Isentress a léčba se ztíží.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Závažné nežádoucí účinky** – ty jsou méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob)

**Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, ihned navštivte lékaře:**

- herpetické (oparové) infekce, včetně pásového oparu
- anémie, včetně anémie kvůli nedostatku železa
- známky a příznaky infekce nebo zánětu
- duševní porucha
- sebevražedné myšlenky nebo sebevražedný pokus
- zánět žaludku
- zánět jater
- selhání jater
- alergická vyrážka
- určité druhy problémů s ledvinami
- požití většího, než doporučeného množství léku

Pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, ihned navštivte lékaře.

Časté: následující nežádoucí účinky mohou postihovat až 1 z 10 osob

- snížená chuť k jídlu
- potíže se spánkem; abnormální sny; noční můry, neobvyklé chování; pocit hlubokého smutku a ubohosti
- pocit závratí; bolest hlavy
- pocit otáčení
- nadýmání; bolest břicha; průjem; nadměrná tvorba plynů v žaludku nebo střevech; pocit na zvracení; zvracení; porucha trávení; říhání
- určité druhy vyrážky (častěji při používání v kombinaci s darunavirem)
- únava, nezvyklá únava nebo slabost; horečka
- zvýšené hodnoty jaterních krevních testů; abnormální bílé krvinky; zvýšené hodnoty tuku v krvi; zvýšené hladiny enzymu ze slinných žláz nebo slinivky břišní

Méně časté: následující nežádoucí účinky mohou postihovat až 1 ze 100 osob

- akné; chřipka; kožní infekce způsobované viry; zvracení nebo průjem způsobené infekčními původci; infekce horních dýchacích cest; absces mízních uzlin
- bradavice
- bolesti mízních uzlin; nízké počty bílých krvinek, které bojují proti infekci; zduřelé uzliny na krku, v podpaží a tříselech
- alergická reakce
- zvýšená chuť k jídlu; cukrovka (diabetes mellitus); zvýšená hladina cholesterolu a lipidů v krvi; vysoké hladiny cukru v krvi; nadměrná žízeň; velký úbytek tělesné hmotnosti; vysoké hladiny tuků (jako jsou cholesterol a triacylglyceroly) v krvi; poruchy rozložení tělesného tuku
- pocit úzkosti; pocit zmatenosti; depresivní nálada; změny nálady; záchvat paniky
- ztráta paměti; bolest rukou v důsledku stlačení nervů; poruchy pozornosti; závrat' při rychlé změně polohy; abnormální vnímání chutí; zvýšená spavost; ztráta energie; zapomnětlivost; migrenózní bolest hlavy; ztráta citlivosti; necitlivost nebo slabost v rukou a/nebo nohou; brnění; ospalost; tenzní bolest hlavy; třes; špatná kvalita spánku
- poruchy vidění
- ušní šelest (bzucení, syčení, pískání, zvonění nebo jiný přetrvávající zvuk v uších)
- bušení srdce; pomalý tep; rychlý nebo nepravidelný tep
- nával horka; vysoký krevní tlak
- drsný, chraptavý nebo napjatý hlas; krvácení z nosu; pocit ucpaní nosu
- bolest horní části břicha; nepříjemné pocity v oblasti konečníku; zácpa; sucho v ústech; pálení žáhy; bolest při polykání; zánět slinivky břišní; vředy nebo bolesti žaludku nebo dvanáctníku; krvácení z konečníku, nepříjemné pocity v břiše; zánět dásní; oteklý, zarudlý, bolavý jazyk
- hromadění tuku v játrech
- akné; neobvyklé vypadávání vlasů nebo jejich zeslabení; zarudnutí kůže; neobvyklé rozložení tuku na těle, to může zahrnovat ubývání tuku z nohou, paží a obličeje a zvýšené ukládání tuku v oblasti břicha; nadměrné pocení; noční pocení; zesílení a svědění kůže v důsledku opakovaného škrábání; kožní léze; suchá kůže
- bolest kloubů; bolestivá choroba kloubů; bolest zad; bolest kostí/svalů; citlivost svalů nebo svalová slabost; bolest šije; bolest rukou nebo nohou; zánět šlach; pokles množství minerálů v kostech
- ledvinové kameny; noční močení; ledvinová cysta
- poruchy erekce; zvětšení prsů u mužů; příznaky přechodu
- nepříjemné pocity na hrudi; zimnice; otok obličeje; pocit neklidu; malátnost; zduření v submandibulární oblasti; otok rukou, kotníků nebo nohou; bolest
- pokles počtu bílých krvinek; pokles počtu krevních destiček (což je druh buněk, které napomáhají srážení krve); krevní test ukazující na sníženou funkci ledvin; vysoké hladiny cukru v krvi; zvýšení svalových enzymů v krvi; přítomnost cukru v moči; přítomnost červených

krvinek v moči; přírůstek tělesné hmotnosti; zvětšení obvodu pasu; pokles bílkoviny (albuminu) v krvi; prodloužení doby srážení krve

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

- hyperaktivita

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Isentress uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce s vysoušedlem (vysoušecí prostředek), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Vysoušedlo nepolykejte.
- Před roztržením pásku originality tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Isentress obsahuje**

Léčivou látkou je raltegravirum.

#### 25mg žvýkací tableta:

Jedna žvýkací tableta obsahuje raltegravirum 25 mg (jako raltegravirum kalicum).

Dalšími složkami jsou: hyprolóza, sukralóza, sodná sůl sacharinu, dihydrát natrium-citrátu, mannitol (E 421), žlutý oxid železitý, amonium-glycyrrhizát, sorbitol (E 420), fruktóza, přírodní banánové aroma, pomerančové aroma, ochucovací aroma, aspartam (E 951), sacharóza, krospondon typ A, magnesium-stearát, natrium-stearyl-fumarát, ethylcelulóza (20cp), koncentrovaný roztok amoniaku, triacylglyceroly se středním řetězcem, kyselina olejová, hypromelóza 2910/6 a makrogol 400.

#### 100mg žvýkací tableta:

Jedna žvýkací tableta obsahuje raltegravirum 100 mg (jako raltegravirum kalicum).

Dalšími složkami jsou: hyprolóza, sukralóza, sodná sůl sacharinu, dihydrát natrium-citrátu, mannitol (E 421), červený oxid železitý, žlutý oxid železitý, amonium-glycyrrhizát, sorbitol (E 420), fruktóza, přírodní banánové aroma, pomerančové aroma, ochucovací aroma, aspartam (E 951), sacharóza, krospondon typ A, magnesium-stearát, natrium-stearyl-fumarát, ethylcelulóza (20cp), koncentrovaný roztok amoniaku, triacylglyceroly se středním řetězcem, kyselina olejová, hypromelóza 2910/6 a makrogol 400.

## **Jak přípravek Isentress vypadá a co obsahuje toto balení**

### Isentress 25mg žvýkácí tableta:

Žvýkácí tableta s pomerančovo-banánovou příchutí je kulatého tvaru, světle žlutá, s logem firmy MSD na jedné straně a s označením „473“ na straně druhé.

K dispozici je jedna velikost balení: 1 lahvička se 60 tabletami. Lahvička obsahuje vysoušedlo.

### Isentress 100mg žvýkácí tableta:

Žvýkácí tableta s pomerančovo-banánovou příchutí je oválného tvaru, světle oranžová, s dělicí rýhou po obou stranách, s logem firmy MSD a označením „477“ na jedné straně a bez označení na straně druhé.

K dispozici je jedna velikost balení: 1 lahvička se 60 tabletami. Lahvička obsahuje vysoušedlo.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}> <{měsíc RRRR}>.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Isentress 100 mg granule pro perorální suspenzi raltegravirum**

**Pokud jste rodičem dítěte užívajícího přípravek Isentress nebo osobou o něj pečující, přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek dítěti podávat, protože obsahuje důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Isentress a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Isentress užívat
3. Jak se přípravek Isentress užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Isentress uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. **Návod k použití** – návod k přípravě a podávání tohoto léku najdete v brožuře

#### **1. Co je přípravek Isentress a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Isentress**

Přípravek Isentress obsahuje léčivou látku raltegravir. Isentress je antivirový lék, který působí proti viru lidské imunitní nedostatečnosti (HIV). To je virus, který způsobuje syndrom získané imunitní nedostatečnosti (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS).

##### **Jak přípravek Isentress působí**

Virus produkuje enzym zvaný HIV integráza. Tento enzym pomáhá viru množit se v buňkách těla. Přípravek Isentress zabraňuje činnosti tohoto enzymu. Jestliže se užívá s jinými léčivými přípravky, může přípravek Isentress snižovat množství HIV v krvi (takzvanou "virovou nálož") a zvyšovat počet CD4-buněk (typ bílých krvinek, který hraje důležitou roli v udržení zdravého imunitního systému a pomáhá tak bojovat proti infekci). Snižování množství HIV v krvi může zlepšit fungování Vašeho imunitního systému. To znamená, že tělo může lépe bojovat s infekcí.

##### **Kdy se přípravek Isentress používá**

Přípravek Isentress se používá k léčbě dospělých, dospívajících, dětí, batolat a kojenců, kteří jsou infikováni HIV a k léčbě novorozenců, kteří byli vystaveni infekci HIV ze strany matky. Lékař předepsal přípravek Isentress, aby pomohl zvládat infekci HIV.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Isentress užívat**

##### **Neužívejte přípravek Isentress**

- jestliže jste alergický(á) na raltegravir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

## **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Isentress se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Nezapomeňte, že přípravek Isentress infekci HIV neléčí. To znamená, že se u Vás mohou vyskytnout infekce nebo jiná onemocnění související s HIV. Během užívání tohoto přípravku musíte pravidelně navštěvovat svého lékaře.

### Problémy s duševním zdravím

Pokud máte v anamnéze deprese nebo psychiatrické onemocnění, informujte svého lékaře. U některých pacientů užívajících tento přípravek byly hlášeny deprese, včetně sebevražedných myšlenek a chování, a to zejména u pacientů, u nichž se deprese nebo psychiatrické onemocnění vyskytly již dříve.

### Problémy s kostmi

U některých pacientů užívajících kombinovanou antiretrovirovou terapii se může rozvinout onemocnění kostí nazývané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobení kosti krví). Mezi mnoho rizikových faktorů rozvoje této nemoci patří mimo jiné délka kombinované antiretrovirové terapie, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení aktivity imunitního systému a vyšší index tělesné hmotnosti. Příznakem osteonekrózy je ztuhlost, bolest a bolestivost kloubů (zejména kyčelního, kolenního a ramenního) a pohybové potíže. Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, informujte, prosím, svého lékaře.

### Problémy s játry

Předem informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud jste měl(a) problémy s játry, včetně hepatitidy B nebo C. Ošetřující lékař může předtím, než rozhodne, zda můžete tento přípravek užívat, vyhodnotit závažnost choroby jater.

### Infekce

Okamžitě informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte jakékoli příznaky infekce, jako je horečka a/nebo pokud se nebudete cítit dobře. U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV a oportunní infekcí v anamnéze, se mohou objevit brzy po začátku terapie HIV známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu, což umožňuje tělu bojovat s infekcí, která už může být přítomna bez viditelných příznaků.

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě infekce HIV, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, kdy imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

### Problémy se svaly

Okamžitě vyhledejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud pocítíte během užívání tohoto přípravku nevysvětlitelnou svalovou bolest, citlivost nebo slabost.

### Problémy s kůží

Pokud se u Vás objeví vyrážka, ihned se obraťte na svého lékaře. U některých pacientů užívajících tento přípravek byly hlášeny těžké a život ohrožující kožní a alergické reakce.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Isentress**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, bez ohledu na to, zda jsou na lékařský předpis či nikoliv.

Přípravek Isentress může vzájemně působit s jinými léčivými přípravky.

Prosím, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže v současné době užíváte nebo jste nedávno užíval(a) nebo možná budete užívat:

- antacida (látky, které neutralizují kyselinu v žaludku, aby zmírnily poruchy trávení a pálení žáhy). Užívání přípravku Isentress se nedoporučuje ve spojení s určitými antacidami (která obsahují hliník a/nebo hořčík). Promluvte si se svým lékařem o dalších antacidech, která užíváte.
- soli železa (k léčbě a prevenci nedostatku železa nebo anémie). Mezi užitím solí železa a přípravku Isentress počkejte alespoň 2 hodiny, protože tyto léky mohou snížit účinnost přípravku Isentress.
- rifampicin (lék používaný k léčbě některých infekcí, jako je tuberkulóza), protože může snížit hladiny přípravku Isentress. Pokud užíváte rifampicin, může Váš lékař zvážit zvýšení dávky přípravku Isentress.

### **Přípravek Isentress s jídlem a pitím**

Viz bod 3.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Přípravek Isentress granule pro perorální suspenzi se nedoporučuje užívat během těhotenství, protože nebyl u těhotných žen hodnocen.
- U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.
- Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Jestliže jste těhotná nebo pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neobsluhujte stroje a neřídte dopravní prostředky, jestliže máte po užití tohoto přípravku závrať.

### **Přípravek Isentress 100 mg granule pro perorální suspenzi obsahuje fruktózu**

Tento léčivý přípravek obsahuje až 0,5 mg fruktózy v jednom sáčku. Fruktóza může poškodit zuby.

### **Přípravek Isentress 100 mg granule pro perorální suspenzi obsahuje sorbitol**

Tento léčivý přípravek obsahuje až 1,5 mg sorbitolu (E 420) v jednom sáčku.

### **Přípravek Isentress 100 mg granule pro perorální suspenzi obsahuje sacharózu**

Tento léčivý přípravek obsahuje až 4,7 mg sacharózy v jednom sáčku. Sacharóza může poškodit zuby.

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

### **Přípravek Isentress 100 mg granule pro perorální suspenzi obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Isentress užívá**

Vždy podávejte tento přípravek svému dítěti přesně podle pokynů jeho lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou svého dítěte. Přípravek Isentress se musí užívat v kombinaci s dalšími léky proti HIV.

- Informace o přípravě a podávání dávky přípravku Isentress granule pro perorální suspenzi naleznete v brožurě. Brožuru si uschovejte a při každé přípravě léku do ní nahlédněte. Brožuru noste s sebou na kontroly dítěte u lékaře.



- Ujistěte se, že Vám lékař, lékárník nebo zdravotní sestra vysvětlil(a), jak dítěti připravit a podat správnou dávku.
- Granule je nutno před použitím smísit s vodou. Vznikou suspenzi musíte dítěti podat do 30 minut po smísení s vodou.
- Dávka se bude postupně měnit. Ujistěte se, že dodržujete pokyny lékaře. Lékař Vám řekne, zda a kdy máte ukončit podávání přípravku Isentress dítěti.

### **Kolik přípravku užívat**

Lékař vypočítá správnou dávku granulí pro perorální suspenzi podle věku a hmotnosti kojence nebo batolete. Lékař Vám sdělí, jaké množství granulí pro perorální suspenzi musí kojeneček nebo batole užívat.

Vaše dítě může tento lék užívat s jídlem nebo pitím nebo bez nich.

Přípravek Isentress je také k dispozici ve 400mg tabletách, v 600mg tabletách a ve formě žvýkacích tablet.

Nezaměňujte granule pro perorální suspenzi se žvýkacími tabletami, 600mg tabletami nebo 400mg tabletami, aniž byste se předtím poradil(a) s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou Vašeho dítěte.

Děti musí dodržovat plánované návštěvy lékaře, protože dávkování přípravku Isentress je nutno, jak stárnou, rostou nebo nabírají na hmotnosti, upravovat. Lékař může rovněž chtít předepisovat žvýkací tablety, pokud budou schopny je žvýkat.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Isentress, než jste měl(a)**

Neužívejte více přípravku Isentress než Vám lékař doporučil. Jestliže jste užil(a) více, než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Isentress**

- Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte si ji co nejdříve, jakmile si na to vzpomenete.
- Jestliže je však čas na další dávku, vynechte zapomenutou dávku a pokračujte podle pravidelného schématu.
- Nezdvoujte následující dávku přípravku Isentress, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Isentress**

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Isentress přesně podle pokynů svého lékaře. Neupravujte dávku ani nepřestávejte užívat tento přípravek bez předchozího rozhovoru se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Nepřestávejte v užívání protože:

- Je velmi důležité, abyste všechny své léky proti HIV užíval(a) tak, jak máte předepsané a ve stanovenou dobu. To napomáhá lékům, aby lépe účinkovaly. Také se tím snižuje riziko, že léky přestanou být schopny bojovat proti HIV (říká se tomu "léková rezistence").
- Pokud se Vaše zásoba přípravku Isentress začne snižovat, obstarajte si u svého lékaře nebo v lékárně další balení. To proto, že je velmi důležité, abyste nezůstal(a) bez léku ani po krátkou dobu. Během krátké přestávky v užívání léku může množství viru ve Vaší krvi vzrůst. To může znamenat, že si virus HIV vytvoří odolnost vůči přípravku Isentress a léčba se ztíží.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Závažné nežádoucí účinky** – ty jsou méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob)

**Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, ihned navštivte lékaře:**

- herpetické (oparové) infekce, včetně pásového oparu
- anémie, včetně anémie kvůli nedostatku železa
- známky a příznaky infekce nebo zánětu
- duševní porucha
- sebevražedné myšlenky nebo sebevražedný pokus
- zánět žaludku
- zánět jater
- selhání jater
- alergická vyrážka
- určité druhy problémů s ledvinami
- požití většího, než doporučeného množství léku

Pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, ihned navštivte lékaře.

Časté: následující nežádoucí účinky mohou postihovat až 1 z 10 osob

- snížená chuť k jídlu
- potíže se spánkem; abnormální sny; noční můry, neobvyklé chování; pocit hlubokého smutku a ubohosti
- pocit závratí; bolest hlavy
- pocit otáčení
- nadýmání; bolest břicha; průjem; nadměrná tvorba plynů v žaludku nebo střevech; pocit na zvracení; zvracení; porucha trávení; říhání
- určité druhy vyrážky (častěji při používání v kombinaci s darunavirem)
- únava, nezvyklá únava nebo slabost; horečka
- zvýšené hodnoty jaterních krevních testů; abnormální bílé krvinky; zvýšené hodnoty tuku v krvi; zvýšené hladiny enzymu ze slinných žláz nebo slinivky břišní

Méně časté: následující nežádoucí účinky mohou postihovat až 1 ze 100 osob

- akné; chřipka; kožní infekce způsobované virem; zvracení nebo průjem způsobené infekčními původci; infekce horních dýchacích cest; absces mizních uzlin
- bradavice
- bolesti mizních uzlin; nízké počty bílých krvinek, které bojují proti infekci; zduřelé uzliny na krku, v podpaží a tříselech
- alergická reakce
- zvýšená chuť k jídlu; cukrovka (diabetes mellitus); zvýšená hladina cholesterolu a lipidů v krvi; vysoké hladiny cukru v krvi; nadměrná žížeň; velký úbytek tělesné hmotnosti; vysoké hladiny tuků (jako jsou cholesterol a triacylglyceroly) v krvi; poruchy rozložení tělesného tuku
- pocit úzkosti; pocit zmatenosti; depresivní nálada; změny nálady; záchvat paniky
- ztráta paměti; bolest rukou v důsledku stlačení nervů; poruchy pozornosti; závrať při rychlé změně polohy; abnormální vnímání chutí; zvýšená spavost; ztráta energie; zapomnětlivost; migrenózní bolest hlavy; ztráta citlivosti; necitlivost nebo slabost v rukou a/nebo nohou; brnění; ospalost; tenzní bolest hlavy; třes; špatná kvalita spánku
- poruchy vidění
- ušní šelest (bzucení, syčení, pískání, zvonění nebo jiný přetrvávající zvuk v uších)
- bušení srdce; pomalý tep; rychlý nebo nepravidelný tep
- nával horka; vysoký krevní tlak
- drsný, chraptavý nebo napjatý hlas; krvácení z nosu; pocit ucpaní nosu
- bolest horní části břicha; nepříjemné pocity v oblasti konečníku; zácpa; sucho v ústech; pálení žáhy; bolest při polykání; zánět slinivky břišní; vředy nebo bolesti žaludku nebo dvanáctníku; krvácení z konečníku, nepříjemné pocity v břiše; zánět dásní; oteklý, zarudlý, bolavý jazyk
- hromadění tuku v játrech
- akné; neobvyklé vypadávání vlasů nebo jejich zeslabení; zarudnutí kůže; neobvyklé rozložení tuku na těle, to může zahrnovat ubývání tuku z nohou, paží a obličeje a zvýšené ukládání tuku

- v břiše; nadměrné pocení; noční pocení; zesílení a svědění kůže v důsledku opakovaného škrábání; kožní léze; suchá kůže
- bolest kloubů; bolestivá choroba kloubů; bolest zad; bolest kostí/svalů; citlivost svalů nebo svalová slabost; bolest šíje; bolest rukou nebo nohou; zánět šlach; pokles množství minerálů v kostech
- ledvinové kameny; noční močení; ledvinová cysta
- poruchy erekce; zvětšení prsů u mužů; příznaky přechodu
- nepříjemné pocity na hrudi; zimnice; otok obličeje; pocit neklidu; malátnost; zduření v submandibulární oblasti; otok rukou, kotníků nebo nohou; bolest
- pokles počtu bílých krvinek; pokles počtu krevních destiček (což je druh buněk, které napomáhají srážení krve); krevní test ukazující na sníženou funkci ledvin; vysoké hladiny cukru v krvi; zvýšení svalových enzymů v krvi; přítomnost cukru v moči; přítomnost červených krvinek v moči; přírůstek tělesné hmotnosti; zvětšení obvodu pasu; pokles bílkoviny (albuminu) v krvi; prodloužení doby srážení krve

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

- hyperaktivita

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Isentress uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a sáčku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Granule pro perorální suspenzi se musí pacientovi podat do 30 minut po smíchání s vodou.
- Uchovávejte v originálním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Neotevírejte sáček přípravku Isentress, dokud nejste k přípravě dávky připraven(a).

Správný způsob likvidace zbylého léku naleznete v brožurě.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Isentress obsahuje**

Léčivou látkou je raltegravirum. Jeden sáček na jedno použití s granulemi pro perorální suspenzi obsahuje raltegravirum 100 mg (jako raltegravirum kalicum).

Dalšími složkami jsou: hyprolóza, sukralóza, mannitol (E 421), amonium-glycyrrhizát, sorbitol (E 420), fruktóza, přírodní banánové aroma, sacharóza, kros повідon typ A, magnesium–stearát, ethylcelulóza (20cp), koncentrovaný roztok amoniaku, triacylglyceroly se středním řetězcem, kyselina olejová, hypromelóza 2910/6, makrogol 400, mikrokrytalická celulóza a sodná sůl karmelózy.

### **Jak přípravek Isentress vypadá a co obsahuje toto balení**

Granule pro perorální suspenzi s banánovou příchutí jsou bílý až bělavý prášek, který může obsahovat žluté nebo béžové až hnědé částice, v sáčku na jedno použití.

K dispozici je jedna velikost balení: 1 krabička se 60 sáčků, dvěma 10ml stříkačkami, dvěma 3ml stříkačkami, dvěma 1ml stříkačkami, dvěma mísicími nádobkami, touto příbalovou informací a brožurou s návodem k použití. Jeden sáček k jednorázovému použití obsahuje 100 mg raltegraviru, který se suspenduje v 10 ml vody, čímž se získá konečná koncentrace 10 mg/ml.

## **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}> <{měsíc RRRR}>.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

**Návod k použití:**  
**Tuto brožuru noste s sebou na kontroly dítěte u lékaře.**

**Isentress 100 mg granule pro perorální suspenzi**  
raltegravirum

**Návod k použití**  
*pro děti*

**Před použitím si určitě přečtete tento návod k použití a ujistěte se, že mu rozumíte.**

**Než začnete**

**Poznámka:** Je třeba, aby Vám lékař ukázal, jak přípravek Isentress k perorální suspenzi připravit a podat.

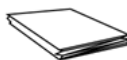
- Dříve než začnete se ujistěte, že těmto pokynům rozumíte. Pokud si nejste jist(a), obraťte se na svého lékaře.
- Je velmi důležité, abyste vodu a přípravek Isentress odměřoval(a) pečlivě pomocí správné stříkačky.
- Předtím, než přípravek Isentress svému dítěti podáte, zkontrolujte dobu použitelnosti. Doba použitelnosti je vytištěna na papírové krabičce a sáčcích přípravku Isentress.
- Množství přípravku Isentress závisí na věku a tělesné hmotnosti dítěte, takže se bude postupně měnit.  
Váš lékař Vám sdělí správnou dávku při každé kontrole po zvážení dítěte.  
Nezapomeňte dodržovat domluvené kontroly u lékaře, abyste dostával(a) nové informace o dávkování, jak Vaše dítě poroste.  
Během prvního týdne života dítěte budete přípravek Isentress podávat jednou denně. Poté jej budete podávat dvakrát denně.
- Tato brožura Vám ukáže jak:
  - připravit tekutou formu
  - pomocí stříkačky odměřit správnou dávku
  - přípravek Isentress dítěti podat
  - se pomůcky čistí

**Obsah soupravy**

- Papírová krabička



- Návod (tato brožura)



- Příbalová informace

- 2 mísicí nádoby



- 60 sáčků přípravku Isentress granule



- 6 stříkaček



2 **modré** (10ml) stříkačky



2 **zelené** (3ml) stříkačky



2 **bílé** (1ml) stříkačky

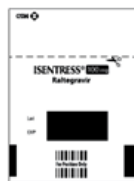
V soupravě je jedna mísicí nádobka a souprava stříkaček navíc pro případ ztráty nebo poškození. Nepoužívejte poškozené nádobky ani stříkačky.

### Krok 1. Příprava

- Dítě odložte na bezpečné místo. K přípravě přípravku Isentress budete potřebovat obě ruce.
- Umyjte si ruce mýdlem avodou.
- Vyndejte potřeby k přípravě 1 dávky a položte je na čistou plochu:



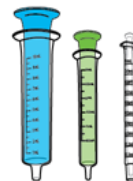
1 mísicí nádobka  
(Pomocí výstupku  
na mísicí nádobce  
otevřete víčko)



1 sáček přípravku  
Isentress granule



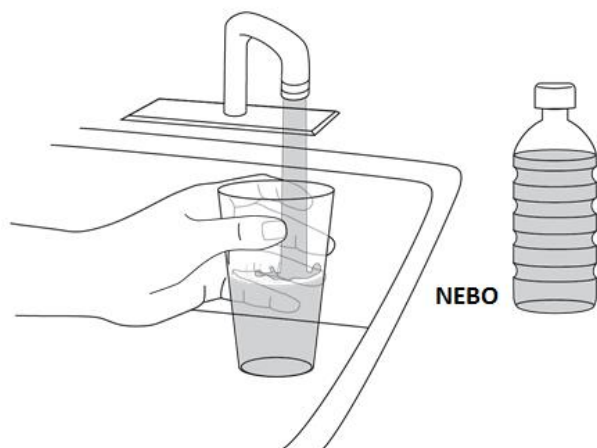
Čistá sklenice



3 stříkačky  
(Připravte si od každé velikosti jednu,  
budete ovšem potřebovat 1 nebo 2,  
v závislosti na velikosti  
dávky)

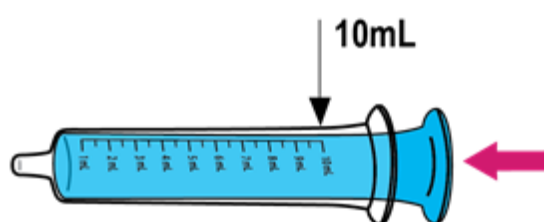
## Krok 2. Naplňte sklenici vodou

Čistou sklenici naplňte pitnou vodou z kohoutku nebo lahve o pokojové teplotě

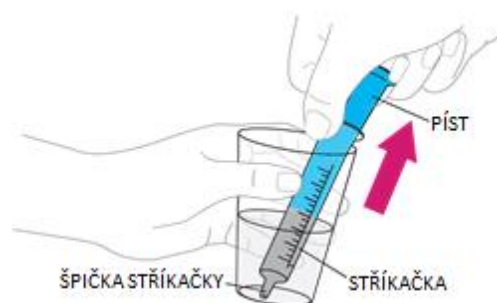


## Krok 3. Naplňte modrou stříkačku vodou

Píst **modré** stříkačky zatlačte co nejvíce do stříkačky.

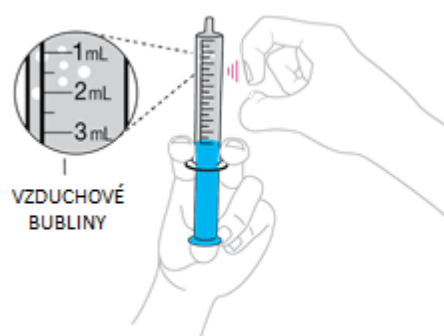


Špičku stříkačky ponořte do sklenice s vodou. Vytahujte píst. Až se dostanete na značku 10 ml, přestaňte.

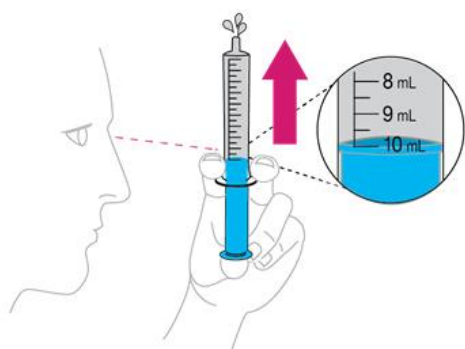


## Krok 4. Zkontrolujte vzduchové bubliny

Stříkačku držte špičkou nahoru. Poklepejte na ni prstem, aby se bubliny uvolnily.



Pomalou stlačujte píst tak, aby se vzduch vytlačil.



Znovu zkontrolujte množství vody v stříkačce. Pokud je nižší než 10 ml, opět ponořte špičku do vody a píst natáhněte na značku 10 ml.



### Krok 5. Do mísicí nádobky přidejte 10 ml vody



### Krok 6. Do nádobky přidejte přípravek Isentress

**Poznámka před přidáním přípravku Isentress:**

Ujistěte se, že jste i s dítětem připraveni! Přípravek Isentress po smísení použijte do 30 minut. Po podání dávky dítěti všechny zbývající přípravek zlikvidujte.



Sáček roztrhněte nebo rozstříhněte a všechny granule přidejte do vody v mísicí nádobce. Přesvědčte se, že je sáček zcela prázdný.

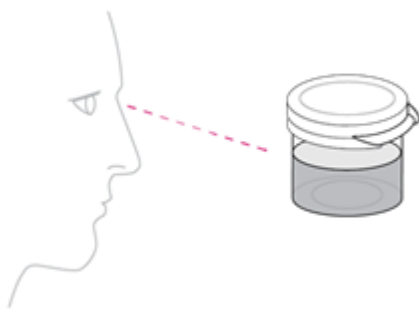
Vezměte 1 sáček přípravku ISENTRESS a granule setřepejte na dno sáčku.



### Krok 7. Smíchejte přípravek Isentress s vodou

Zaklopte víčko na mísicí nádobce. Mísicí nádobkou jemně 45 sekund otáčejte, aby se granule s vodou promísily. K odměření času použijte hodiny nebo stopky. Směs **NEPROTŘPÁVEJTE**.





Zkontrolujte, zda jsou granule promíseny.  
Pokud nejsou, ještě chvílku nádobkou otáčejte.  
Směs by měla mít zakalený vzhled.

### Krok 8. Zkontrolujte si předpis

Použijte dávku v „ml“, kterou předepsal lékař.

Nezapomínejte, že se dávka může při každé návštěvě lékaře změnit, proto se přesvědčte, že máte všechny nejnovější informace. Pravidelně navštěvujte lékaře, aby Vaše dítě dostávalo správnou dávku!

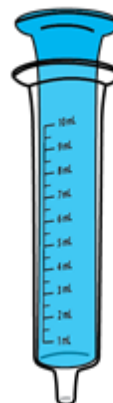
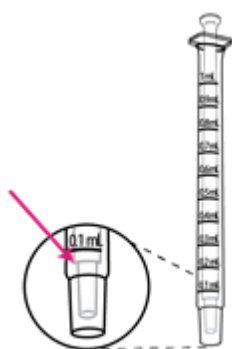
### Krok 9. Vyberte si stříkačku, kterou budete potřebovat

Zvolte správnou stříkačku k podání dávky dítěti:

**BÍLÁ**  
(1 ml)  
pro 1 ml nebo méně

**ZELENÁ**  
(3 ml)  
pro 1,5 ml až 3 ml

**MODRÁ**  
(10 ml)  
pro 3,5 ml až 10 ml



Posuňte část pístu  
na správnou  
značku na stříkačce

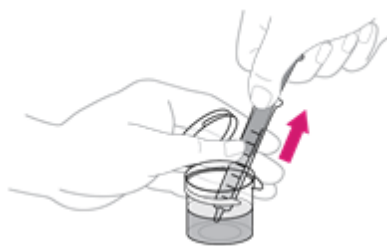
Poté na válci stříkačky najdete značku ml, která odpovídá dávce pro dítě.

### Krok 10. Odměřte přípravek Isentress

Píst zatlačte do válce  
stříkačky co nejvíce.



Špičku stříkačky vložte do nádobky s připraveným přípravkem Isentress a píst vytahujte.



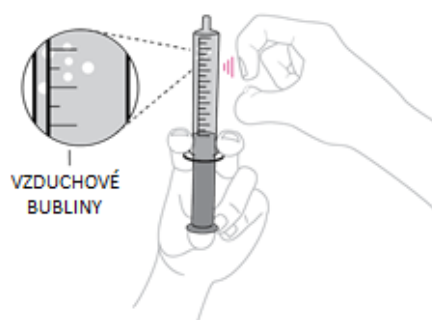
Až se dostanete na čáru, která odpovídá dávce předepsané pro Vaše dítě.

**DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ:**

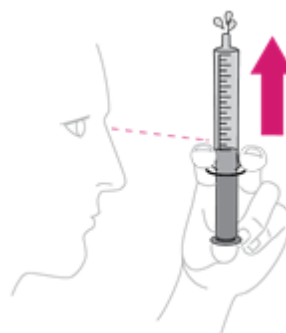
- Dávka pro Vaše dítě se může lišit od dávky uvedené na obrázku.
- Obvykle část přípravku Isentress v mísicí nádobce zbyde.

**Krok 11. Zkontrolujte vzduchové bubliny**

Stříkačku držte špičkou nahoru. Poklepejte na ni prstem, aby se bubliny uvolnily.



Pomalou stlačujte píst tak, aby se vzduch vytlačil.



Znovu zkontrolujte množství přípravku Isentress ve stříkacce.

Pokud je nižší, než je předepsaná dávka, vložte špičku zpátky do nádobky s připraveným přípravkem Isentress a píst natáhněte na správnou značku dávky.

**Krok 12. Přípravek Isentress podejte dítěti**

Špičku stříkačky dejte dítěti do úst tak, aby se dotýkala pravé nebo levé tváře.



Pomalým stlačením pístu připravený přípravek Isentress podejte. Pokud se dítě vzpírá, špičku stříkačky z úst vyjměte a zkuste to znovu. Je důležité, aby dítě dostalo celou předepsanou dávku (troška zbylá ve špičce stříkačky je v pořádku).

**DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ:** pokud dítě neužije celou předepsanou dávku nebo jí část vyplivne, obraťte se na lékaře, aby Vám poradil, co dělat.

### **Krok 13. Čištění**

Zbylý připravený přípravek Isentress vyhod'te do odpadu.  
**Nelijte jej do výlevky.**

Ze všech použitých stříkaček vytáhněte píst.

Stříkačky, písty a mísicí nádobku ručně umyjte  
teplou vodou a prostředkem na nádobí.  
Nemyjte v myčce.

Opláchněte vodou a nechejte uschnout na vzduchu.  
Vše uložte na čistém, suchém místě.



### **Jak mám přípravek Isentress uchovávat?**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Sáčky přípravku Isentress neotevírejte, dokud nebudete k přípravě dávky připraven(a).

**Nezapomeňte pravidelně navštěvovat lékaře, abyste vždy věděl(a), jaké množství přípravku Isentress podávat.**